

# ANDROLOJİ

## BÜLTENİ

### TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

Türk Androloji Derneği  
Cemil Aslan Güder Sok. İdil Ap.  
B Blok D.1 Gayrettepe 34349 Beşiktaş, İstanbul  
Tel: 0212 288 50 99  
Faks: 0212 288 50 98  
E-posta: androloji@androloji.org.tr  
Web: www.androloji.org.tr

### TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ Prof. Dr. Selahittin Çayan

### YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU Prof. Dr. İrfan Orhan

### SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ Prof. Dr. Barış Altay

### YÖNETMEN YARDIMCILARI Doç. Dr. Cüneyt Adayener Doç. Dr. Memduh Aydın

### YÖNETİM KURULU

Selahittin Çayan	(Başkan)
Mustafa F. Usta	(Genel Sekreter)
Sefa Resim	(Sayman)
Ramazan Aşçı	(Üye)
Önder Yaman	(Üye)
Bilal Gümüş	(Üye)
Murad Başar	(Üye)

## YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

## SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

## YÖNETMEN YARDIMCILARI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER  
Doç. Dr. Memduh AYDIN

VIA Hospital, Üroloji Kliniği, İstanbul  
Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

# BİLİMSEL KURUL

## ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Prof. Dr. Ali ATAN

Doç. Dr. Önder CANGÜVEN

Prof. Dr. Murat ÇAKAN

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Prof. Dr. Fikret ERDEMİR

Prof. Dr. Haluk EROL

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

Prof. Dr. Muammer KENDİRCİ

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Prof. Dr. Ahmet METİN

Prof. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Prof. Dr. Bülent SEMERCİ

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Prof. Dr. Tahir TURAN

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Department of Urology, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Başkanı, Aydın

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji AD / Androloji BD, İstanbul

Liv Hospital-Üroloji Kliniği, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bolu

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

## ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Prof. Dr. Barış ALTAY

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Prof. Dr. Sadık GÖRÜR

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Prof. Dr. Ayhan KARABULUT

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Prof. Dr. Sefa RESİM

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD ve Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

S.B. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kırşehir

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kahramanmaraş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

## KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN

Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ

Yrd. Doç. Dr. Esat KORĞALI

Yrd. Doç. Dr. Kaan ÖZDEDELI

Prof. Dr. Ercan YENİ

Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, İstanbul

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Şanlıurfa

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sivas

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Edirne

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa

### Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Doç. Dr. Dilek AYGİN

Prof. Dr. Sevim BUZLU

Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ

Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ

Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK

Prof. Dr. Rukiye PINAR BÖLÜKTAŞ

Doç. Dr. Hicran YILDIZ

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Bursa

## TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

Uzm. Dr. İlham AHMEDOV

Uzm. Dr. Firdovsi MEMMEDOV

Uzm. Dr. Zarifcan MURODOV

Uzm. Dr. Shavkat SHAVAKHABOV

Uzm. Dr. Erol UÇANER

Tıbb Üniversitesi, Baku, Azerbaycan

Azerbaycan Merkezi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azerbaycan

Taşkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü - Taşkent Üroloji Merkezi, Özbekistan

State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan

Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Kıbrıs

## TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji - Androloji Kliniği, İstanbul



Yayıncı

Kare Yayıncılık ve İletişim Hiz. Tic. Ltd. Şti.

Söğütlüçeşme Cad., No: 76 / 103, 34714 Kadıköy, İstanbul

Tel: (0216) 550 61 11

Faks: (0216) 550 61 12

<http://www.kareyayincilik.com>

Baskı: Birmat Matbaacılık

100. Yıl Mah., Massit Matbaacılar Sitesi

1. Cad., No 131, Bağcılar, İstanbul

Basım tarihi: Eylül 2014

Baskı adedi: 250

Yayın türü: Süreli yayın

Dergide yayımlanan tüm yazıların tam metinlerine İnternet ulaşımı ücretsizdir (<http://www.androloji.org.tr>).

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur.

National Library of Medicine biyomedikal yayın organlarında asitsiz kağıt kullanılmasını önermektedir.

Değerli Meslektaşlarım,

Günümüzde teknolojik gelişmeler baş döndürücü bir hızla ilerlemekte ve her alana hızlı bir şekilde entegre olmaktadır. Teknolojik ilerlemelerin tıp sahasındaki en çok uygulama alanlarından biride ürolojidir. Ancak laparoskopik ve robotik cerrahi manipülasyonların yaygınlaşması, hekimlik mesleğinde konvansiyonel hasta odaklı yaklaşımın, enstrümental odaklı bir yaklaşıma kaymasına neden olmuştur. Bu da hastaların etyopatolojik zeminde değerlendirilip, tedavisinin planlanması sürecinde algoritmik yaklaşımların ihmal edilerek, popüler yaklaşımları ön plana çıkarabilmektedir.

Özellikle Androloji Bilim Dalı gibi alanlarda, hekimlik sanatının semptomdan teşhise ve teşhisten tedaviye algoritmiyle uygulanması en temel yaklaşımdır. Bu arada konvansiyonel hasta değerlendirme algoritmelerinin eşliğinde, teknolojik gelişmelerin androloji alanına entegrasyonu da en asli gerekliliktir. Bu gerekliliğin önümüzdeki on yıllarda andrologların en önemli uğraş alanı olacağı açıktır. Bu amaçla Androloji Bülteninde, erkek cinsel sağlığı, erkek infertilitesi ve kadın cinsel sağlığı ile ilgili temel yaklaşımı irdeleyen güncel makale özeti ve derlemelerle bilgi aktarımı yanında, yeni teknolojik gelişme modellerinin üzerinde de önemle durulmaktadır. Bu sayıda özellikle erektil disfonksiyon tedavisinde SWT konusu irdelenmiştir.

Andoloji Bülteni'ne bu yönüyle yapacağınız katkı ve önerileri bekler saygılar sunarım...

*Prof. Dr. Selahittin Çayan*

*Türk Androloji Derneği Başkanı*

Değerli Meslektaşlarım,

Güz döneminde yeniden ilginizi çekeceğini umduğumuz yazılarla Eylül sayımızı hazırladık. Tatil-  
rimizin sona erdiği, artan iş yükü ve akademik takvimlerin ağırlık kazandığı günlerde, erkek cinsel  
sağlığı konusunda gündemde olan Peyronie hastalığında ESWT ile tedavi, medikal veya cerrahi  
yöntemlere alternatif olabilir mi sorusunun yanıtını S. Çiftçi ve M. Üstüner verecekler. Yine günlük  
pratiğimizde artan obesite istatistikleri ile sıkça görmeye başladığımız gömük penis konusunda U.  
Yavuz ve M. Üstüner bizleri bilgilendiriyor. Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon  
birlikteliğine ait artan otonomik aktivite, B. Reşorlu ve ark. tarafından ele alınmaktadır. Konu bü-  
tünlüğü açısından güncel makale özetlerinde ise, sırasıyla erektil disfonksiyon tedavisinde sıkça  
reçete etmeye başladığımız günlük tadalafil uygulamaları, kronik böbrek yetmezliği ve erektil dis-  
fonksiyon birlikteliğinde eritropoetin rolü ve statinlerin ereksiyon üzerine etkisi ele alınmaktadır.  
Geç başlayan hipogonadizm tedavisinde kullanılan testosteron içeren jeller ile tedavi, artan öst-  
radiol seviyeleri ile libido artışı birlikteliği incelenmektedir. Çocuklarda geçirilen üretral travmaya  
bağlı ileride erektil disfonksiyon riski, homospermi nedenleri yine güncel makale özetleri arasında  
yer almaktadır. Deneysel çalışmalarla ilgilenen okuyucularımız içinse, valproik asitin penil fibrozisi  
önleyici etkisi, bulbospongiöz kas içine botolinium toksini ile ejakülasyonda değişiklikler, androjen  
replasmanı ile nitrik oksit farklılıkları, kronik strese bağlı oluşan testiküler hasar ve erektil disfonk-  
siyon konuları değerlendirilmektedir.

Üreme sağlığı bölümünde A. Verit konjenital adrenal hiperplazinin erkek infertilitesi üzerine etki-  
lerini kaleme aldı. M. Başar, her zaman günlük pratiğimizde zorlandığımız sperm motilite bozuk-  
luklarını incelemektedir. F. Erdemir ise ürolog gözüyle sperm dondurmaya ait bilgileri sunmak-  
tadır. Bu bölüme ait güncel makale özetleri arasında mikroskopik varikoselektominin ağır sperm  
parametre bozukluklarında başarısı, yine bu operasyon sonrası başarıyı öngörmede geliştirilen  
nomogramlar ve mikroskopik varikoselektomi ile sperm protamin mRNA ve DNA fragmantasyon  
indeksi değişimleri yer aldı.

Kadın cinsel sağlığı bölümünde ise psikolojik ve kişilerarası etkilere bağlı cinsel fonksiyonlarda de-  
ğişiklikler Nezihe Kızılkaya Beji, menapoz döneminde cinsellik H. Özcan tarafından kaleme alındı.  
Bu dönemde kadınların sıkça yaşadığı sıcak basmaları için östradiol ve venlafaksin tedavisi ile tip 2  
diabetes mellitus tanılı hastalarda cinsel hayatta bozulmalar güncel makale özetlerinin başlıklarını  
oluşturmaktadır.

Ekim ayında Antalya'da yapılacak olan Türk Üroloji Kongresi'nde buluşmak üzere.

Saygılarımızla,

*Prof. Dr. Barış Altay*

*Genel Yayın Yönetmeni*

Sunuş.....	IV
Editör Köşesi.....	V
İçindekiler.....	VI
Yazım Kuralları .....	VIII

## ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Eretil disfonksiyon tedavisinde düşük yoğunluklu şok dalga tedavisi [Derleme] Üstüner M, Çiftçi S.....	155
Gömük penis [Derleme] Üstüner M, Yavuz U.....	158
Alt üriner sistem semptomları ve eretil disfonksiyon birlikteliği: Artan otonomik aktivite [Derleme] Gülpinar MT, Akbaş A, Sancak EB, Reşorlu B.....	162
Benign prostat hiperplazisine sekonder gelişen alt üriner sistem semptomlu erkeklerde prostat kan akımı ve perfüzyonu üzerine günlük tek doz tadalafilin etkisi Çeviri: Hızlı F, Selvi İ .....	165
Son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda eretil disfonksiyon ve eritropoetin bu hastalıktaki rolü [Derleme] Yıldız BŞ, Gürsoy MO, Yıldız M.....	166
Statinlerin eretil disfonksiyon üzerine olan etkisi: Randomize çalışmaların metaanalizi Çeviri: Erdemir F.....	168
Eretil disfonksiyonlu yaşlı erkeklerde günortası total testosteron seviyelerinin geçerliliği Çeviri: Baş O, Selvi İ .....	169
Yüzde 2 testosteron jel vücut kitle indeksinden bağımsız düşük testosteron seviyesi olan erkeklerde testosteron seviyesini normal konsantrasyona getirebilmektedir Çeviri: Yavuz U, Üstüner M .....	170
Testosteron tedavisi altındaki erkeklerde yüksek östradiol seviyesi artmış libido ile ilişkilidir Çeviri: Başar H, Özgün S .....	172
Hemospermi: 165 hastada uzun dönemli sonuçlar Çeviri: Benlioğlu C, Resim S .....	173
Çocuklarda pelvik fraktüre bağlı üretral yaralanma sonrası eretil disfonksiyon (ED) riskini tahmin etme Çeviri: Hızlı F, Selvi İ .....	174
Valproik asit kavernoza sinir hasarı oluşturulmuş ratlarda eretil disfonksiyon ve penil fibrozisi önlemektedir Çeviri: Erdemir F .....	175
Erkek ratlarda bulbospongiöz kas içine botulinum-A toksini enjeksiyonunun ejakülasyon üzerindeki etkisi Çeviri: Tüken M, Şerefoğlu EC .....	176
Tip 2 diyabetes mellituslu ratlarda eretil işlev için androjen replasman tedavisinin nitrik oksitle ilişkili ve inflamatuvar faktörlerle değerlendirilmesi Çeviri: Tarhan F .....	177
Rat modelinde kalsiyum kanal blokörü ve anjiyotensin 2 reseptör blokörünün hipertansiyon ilişkili eretil disfonksiyon üzerine etkisi Çeviri: Erdemir F .....	178
Erkek ratlarda kronik stres seksüel motivasyonu etkilemekte ve testiküler hücrelerde hasara yol açmaktadır Çeviri: Çiftçi S, Yavuz U .....	180

**ERKEK ÜREME SAĞLIĞI**

Konjenital adrenal hiperplazi ve erkek infertilitesi [Derleme] <i>Uruç F, Verit A</i> .....	182
Sperm motilite bozuklukları: Terminoloji, etiyoloji ve tedavide yenilikler [Derleme] <i>Alkan E, Başar MM</i> .....	186
Sperm dondurma [Derleme] <i>Erdemir F</i> .....	191
Reproduktif tedavi alan çiftlerde, sperm DNA hasarı ve sperm nükleer protein içeriği tahlillerinden üçünün karşılaştırmalı analizi <i>Çeviri: Akıncioğlu E, Altay B</i> .....	196
İleri derecede oligozoospermisi olan infertil hastalarda mikrocerrahi varikosektomi klinik sonuçları <i>Çeviri: Hızlı F, Özgün S</i> .....	198
İnfertil erkeklerde varikosektomi sonrası semen parametrelerindeki değişiklikleri öngörmede nomogramlar <i>Çeviri: Benlioğlu C, Resim S</i> .....	199
Mikrocerrahi varikosektomi sonrası erkeklerde sperm protamin mRNA oranı ve DNA fragmentasyon indeksi güvenilir klinik biyomarkırlardır <i>Çeviri: Hızlı F, Selvi İ</i> .....	200
Obstrüktif olmayan azospermide normozoospermiye göre ultrasonografik kaput epididimis çapı küçük bulunmuştur fakat bu durum TESE sonrası başarılı sperm alımı için öngörülebilir değildir <i>Çeviri: Altay B, Şahin M</i> .....	201

**KADIN CİNSEL SAĞLIĞI**

Psikolojik ve kişilerarası etmenlerin cinsel fonksiyon üzerine etkileri [Derleme] <i>Özkan Z, Kızılkaya Beji N</i> .....	203
Menopoz döneminde cinsellik [Derleme] <i>Özcan H, Kızılkaya Beji N</i> .....	209
Sıcak basmaları için östradiol ya da venlafaksin tedavisinin kadınların seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi <i>Çeviri: Karakuş S, Yıldız Ç</i> .....	212
Tip 2 diyabetli kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun değerlendirilmesi <i>Çeviri: Sert H, Seven A</i> .....	213

TÜRKİYEDEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI .....	214
KONGRE TAKVİMİ .....	216

1. Androloji Bülteni, Türk Androloji Derneği'nin resmi yayın organı olup, üç ayda bir yayınlanır.
2. Bültenin amacı, erkek ve kadın cinsel sağlığı, erkek infertiltesinde sürekli bilgi akışını sağlamaktır. Bültende kongre ve konferans bildiri özetleri, literatür özetleri ve derlemeler yayınlanır. Tek satır aralığıyla ve 12 punto ile hazırlanmalıdır.
3. Yayın için yazı gönderen yazarlar, yazıların çeviri içeriğinden sorumludurlar.
4. Bültene gönderilen yazılar, anlam ve yazım kuralları yönünden incelenecektir. Yayın kurulu yazılarda düzenlemeler yapabilecektir.
5. Bültene gönderilecek güncel makale özetlerinin akıcı bir çeviri ile Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğü ve yazım kurallarına uygun olarak yazılması gereklidir. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.
6. Yazıda kullanılan tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı, yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.
7. Sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltma standart bir ölçüm birimine ait değilse, metinde ilk kullanıldığı yerin önünde kısaltmanın ait olduğu tam terim bulunmalıdır.
8. Derlemelerde kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır ve NLM'nin 'Index Medicus'ta kullandığı format esas alınarak hazırlanmış aşağıdaki örnek stiller kullanılmalıdır.  
**1. Dergiler:** 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicusa'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (arabik) (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. J Androl 2003 Jan-Feb;24: 27-32.  
**2. Kitaplar:** 1) Yazarın adı (nokta); 2) Kitabın adı (nokta); 3) (Varsa) kaçınıcı baskı olduğu (nokta); 4) Yayınlandığı şehir (Birkaç taneyse yalnızca ilki) (virgöl); 5) Yayınevi (virgöl); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl ve boşluk); 7) İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson, Roger Kirby, Irwin Goldstein. Textbook of Erectile Dysfunction. 3. Oxford, Isis Medical Media, 1999; 133-140.  
**3. Kongre bildileri:** 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Yayınlandığı bilimsel konferans; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Carson C. American contributions to the treatment of erectile dysfunction. ISSIR Montreal 26th September 2002; 145: 13-14.
9. Güncel makale özetlerinde makale başlığının altına orijinal literatürün yazarı, yayınlandığı dergi yılı ve dergideki sayfa numarası; makale sonuna ise özetleyeninin adı -soyadı, çalıştığı kurum belirtilmelidir. Orijinal literatürün kaynak formatı, Medline ile birebir olmalıdır.
10. Yazarlar TTB ve YOK Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği İlkelerine uygun davranmalıdır.
11. Yazılar "Word for Windows" formatında, e-posta ile androloji@androloji.org.tr adresine gönderilmelidir.



## Eretil disfonksiyon tedavisinde düşük yoğunluklu şok dalga tedavisi

Dr. Murat Üstüner, Dr. Seyfettin Çiftçi  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD

Eretil disfonksiyon (ED) androlojide önemli bir yer tutan ve etkilenen kişi ile partnerinin yaşam kalitesini ciddi bir biçimde etkileyen ve seksüel ilişki için yeterli ereksiyonun sağlanamaması olarak tanımlanan bir sağlık problemidir. Genellikle 40 yaş üstü erkekleri etkilemekte ve 40-70 yaş arası erkeklerde prevalansın yaklaşık %50 olduğu tahmin edilmektedir (1). Etiyolojik nedenleri arasında diabetes mellitus (DM), nöropati, androjen yetersizliği, psikolojik faktörler yer almaktadır (2). ED olan hastaların büyük çoğunluğu PDE5i ve intrakavernozal enjeksiyon gibi cerrahi dışı seçenekler ile başarılı ve güvenli bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Özellikle anjina nedeni ile nitrat türevi vazodilatör kullanan hastalarda görülebilen yan etkiler ile DM ve kavernoza sinirlerin cerrahi hasarlanmasına (genellikle radikal prostatektomi sonrası) bağlı tedaviye dirençli ED nedeni ile hastaların %30'unda medikal ve enjeksiyon tedavi seçenekleri ile başarılı olunamamaktadır (3). Ayrıca hastaların en büyük endişeleri uygulanan tedavinin zaman bağımlı olması ve hastalığın patofizyolojisi üzerine etkili olmamasıdır. ED tedavisinde diğer bir seçenek olan penil protez implantasyonunu ise cerrahi riskler nedeni ile bir kısım hasta tarafından olumlu bulunmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı araştırmacılar ED' nin patofizyolojisine etki ederek kütatif rol oynayabilecek seçenekler üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmışlardır. Son dönemlerde, farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan şok dalgaları ile ED tedavisi üzerine araştırmalar yapılarak yayınlanmaya başlanmıştır. Bu çalışmada şok dalga tedavisinin etki mekanizması ve ED tedavisindeki etkinliği ile ilgili çalışmaların özetlenmesi amaçlanmıştır.

### Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (EŞDT)

Şok dalgaları 16-20 MHz frekansında olan sürekli iletilen akustik dalgalardır. Şok dalgası oluşturmak için bilinen 4 kaynak mevcuttur. Bunlar elektromanyetik, elektrohidrolik, elektrokondüktif ve piezoelektrik kaynaklardır (4).

Şok dalgaları bir ortamda (genellikle su ortamında) yayılarak nonivaziv olarak hedef alanda mikrotravmalar oluşturmaktadır.

Tıp alanında EŞDT ilk olarak 1980'lerde üriner taş tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (5). Ardından yüksek yoğunluklu şok dalga tedavisi (YY-ŞDT) geliştirilerek safra kesesi, pankreas, mide ve paratiroid taşları ile pseudoartroz, avasküler nekroz, kas, kemik ve ağırlı eklem hastalıklarının tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır (6-8).

1998 yılında tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada EŞDT'de kullanılan enerji akım yoğunluğu (EAY) > 0,28 mj/mm<sup>2</sup> olduğunda dokularda enflamasyon, nekroz ve fibrozis gibi hasarlanmalara yol açabilmekteyken, EAY < 0,08 mj/mm<sup>2</sup> iken dokularda ciddi hasara yol açmadan güvenli bir şekilde kullanılabileceği tespit edilmiştir (9). Bu çalışma sonrasında düşük yoğunluklu şok dalga tedavisi (DY-ŞDT) tanımlanmış ve ardından kardiyak iskemi, diyabetik ayak, Peyronie hastalığı, yara iyileşmesi, kilo verilmesi ve ED gibi hastalıkların tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır.

### DY-ŞDT etki mekanizması

DY-ŞDT biyolojik etki mekanizmasının ortaya konulması amacı ile birçok hayvan modeli çalışma yapılmıştır. Wang ve ark. 2003 yılında rat kemikleri üzerine DY-ŞDT uygulayarak yaptıkları çalışmada endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve endotelial hücre büyüme faktörleri gibi anjiyogenezis ilişkili büyüme faktörlerinin salınımına yol açtığını tespit etmişlerdir. Bunun sonucunda ise dokuda neovaskülarizasyon gelişerek kan akımının arttığını ileri sürmüşlerdir (10). Aynı ekip 2003 yılında yaptıkları tavşan kemik-tendon bileşkesine DY-ŞDT uygulamaları sonucunda da benzer biyolojik etkilerin ortaya çıktığını tespit etmişlerdir (11). Nishida ve ark. 2004 yılında insan umbilikal veni üzerine uyguladıkları DY-ŞDT sonrası VEGF mRNA ve reseptör düzeylerinde artış tespit etmişlerdir (12). Stoja-

dinovic ve ark. DY-ŞDT etki mekanizmasını ortaya koyabilmek için fareler üzerinde tam kat deri greftlerini kullanmışlardır. DY-ŞDT gurubunda damar sayısında, şeklinde ve yoğunluğunda, anjiyogenezis ilişkili gen ekspresyonunda (ELR-CXC, CXCL1, CXCL2, CXCL5, CCL2, CCL3, CCL4, IL-1 beta, IL-6, G-CSF, VEGF-A) ve inflamatuvar baskılayıcı olarak rol oynayan CD31 düzeylerinde artış tespit ederek DY-ŞDT'nin revaskülarizasyonu ve yara iyileşmesini, anjiyogenezisi artırarak ve inflamatuvar süreci baskılayarak etki ettiğini ileri sürmüşlerdir (13).

Son dönemlerde iskemik dokularda neovaskülarizasyonun sağlanabilmesi için öncül (progenitör) hücre terapisi yeni bir yaklaşım olarak öne sürülmüştür. Akut iskemi durumunda ortama salınan kemoatraktan faktörler (ör: VEGF) dolaşımdaki progenitör hücreler için hedef gösterici faktör olarak görev almaktadırlar. Aicher ve ark. bu etkiyi ortaya koyabilmek için farelerin arka bacaklarında kronik iskemi meydana getirerek, farelerin sağ arka bacak adductor kaslarına 500 şok dalgası uygulamışlardır. Farelere 24 saat sonrasında işaretli insan progenitör hücreleri enjekte ederek 48 saat sonunda yaptıkları incelemede sağ arka bacakta sola göre progenitör hücre sayısında ve kan akımında anlamlı oranda artış tespit etmişlerdir (14).

### ED tedavisinde DY-ŞDT etki mekanizması

DY-ŞDT'nin ED üzerine etki mekanizmalarının ortaya konabilmesi için diyabetik hayvan modelleri oluşturulmuştur. Qiu ve ark. tarafından yapılan çalışmada diyabetik fare modelleri kullanılarak DY-ŞDT uygulanan ve tedavi almayan kontrol grupları oluşturulmuştur. Tedavi grubundaki farelere 0.1 mJ/mm<sup>2</sup> enerji seviyesinde ve 120/dk frekansında şok dalgaları haftada 3 kez olmak üzere 2 hafta uygulamışlardır. Çalışma sonucunda ise intrakavernozal basınç ölçümü yapılarak ED'yi değerlendirmişlerdir. Tedavi gurubunda ED' de kısmi iyileşme tespit etmişler ve bunun düz kas, nNOS pozitif sinir ve endotelyum rejenerasyonunu uyarması ve hasarlı doku iyileşmesi sağlayan endojen mezankimal kök hücrelerinin güçlenmesi sonucunda ortaya çıkışını ileri sürmüşlerdir (15).

Liu ve ark. ise yine diyabetik fareler üzerinde DY-ŞDT tedavisi ve farklı dozların etkilerini değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışma sonucunda; DY-ŞDT'nin erektil fonksiyonu düzelttiği ve yapılan histolojik incelemede korpus kavernozum düz kas ve endotel içeriğinde artış saptamışlardır. Ayrıca  $\alpha$ -SMA, vWF, nNOS ve VEGF üretiminde artış

ve RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) üretiminde ise azalma tespit etmişlerdir. Bu etkilerin doz bağımlı olarak değiştiğini ve maksimum etkinin yüksek doz uygulanarak elde edildiğini bulmuşlardır (16).

### ED tedavisinde DY-ŞDT ve klinik çalışmalar

İlk olarak 2010 yılında DY-ŞDT'nin ED üzerine klinik etkinliği değerlendirilmiştir. Vardi ve ark ED tanılı ve PDE5I tedavisine yanıt alınmış olan 20 hasta üzerinde araştırma yapmışlardır. Şok dalga tedavisi öncesi ve tedaviden 3 hafta sonrası hastaların IIEF-5, nokturnal penil tümesans parametreleri ile penil ve sistemik endotelial fonksiyon parametreleri karşılaştırılmıştır. IIEF-5, penil rijidite, ereksiyon süresi ve penil endotelial fonksiyonlarında anlamlı ölçüde artış meydana geldiğini saptamışlardır. Altı aylık takip sonucunda ise 20 hastanın 10'unda PDE5I kullanım gereksiniminin ortadan kalktığını tespit etmişlerdir (17). Yine aynı araştırmacılar tarafından 2012 yılında randomize, çift-kör, plasebo kontrollü DY-ŞDT' nin PDE5I yanıt ED üzerine klinik ve psikolojik etkilerini inceleyen bir araştırma yayınlanmıştır (18). Bu çalışmada kardiyovasküler risk faktörü, kardiyovasküler hastalığı ve DM olan ve PDE5I' lerine yanıt ED' si olan 29 hasta alınmıştır. Tedavi bitiminden 3 ay sonra hastaların % 76'sında IIEF skorunun en az 5 puan arttığı, ortalamada 10 puan artış olduğu ve hastaların % 72'sinde PDE5I' lerine yanıt geliştiğini tespit etmişlerdir. Plasebo gurubuna göre de anlamlı oranda iyileşme sağlandığını saptamışlardır. Ayrıca hastaların hiçbirinde tedavi bağımlı ağrı ve yan etki gelişmediğini belirtmişlerdir.

Bir başka çalışmada Peyronie hastalığı ve ED'si olan 100 hastanın 50'sine DY-ŞDT diğer 50'sine ise DY-ŞDT+Tadalafil (5 mg/gün) uygulanmış ve tedavi bitiminden 12 ve 24 haftalık kontrollerde, erektil fonksiyon (IIEF-5), ereksiyon sırasında ağrı (VAS 0-10), plak ölçüsü (cm<sup>2</sup>), kurvatür derecesi ve ortalama yaşam kalitesindeki (QoL) değişiklikler incelenmiştir. On iki hafta sonunda her iki grupta da QoL, IIEF-5 ve VAS skorunda anlamlı iyileşme olmuş, plak ölçüsü ve kurvatür derecesinde farklılık saptanmamıştır. Gruplar arası analizde ise kombinasyon tedavisinde ise IIEF-5 ve QoL'da anlamlı ölçüde artış olduğu bulunmuştur. Yirmi dört hafta kontrolünde ise yine aynı şekilde QoL ve IIEF-5' te anlamlı artışın devam ettiğini saptamışlardır (19).

Gruenwald ve ark. PDE5I yanıtı yetersiz ve ciddi ED'si olan hastaların tedavi seçeneklerinde DY-ŞDT bulunması

gerektiğini ileri sürmüşlerdir (20). Bu çalışmada ortalama IIEF skorunda ve penil hemodinamik parametrelerde önemli artış olduğu ve hiçbir hastada yan etki gelişmediği tespit edilmiştir.

### DY-ŞDT uygulama doz ve protokolu

ED tedavisi amacı ile DY-ŞDT uygulamalarında Vardi ve ark. 0.09 mJ/mm<sup>2</sup> enerji yoğunluğunda, 120/dk frekansında ve her seansta 300 şok dalgası uygulamış, haftada 2 seans olacak şekilde, 3 haftalık tedavi periyodu ardından 3 hafta ara vererek 3 hafta daha devam etmişler ve toplamda 6 haftaya tamamlamışlardır. Şok dalgalarını peniste 5 farklı bölgeye (penis shaftında 3, krusta 2 bölgeye) uygulamışlardır (17). Gruenwald ve ark. da çalışmalarında aynı doz ve protokolü uygulamışlardır. Palmieri ve ark. ise 4

hafta boyunca her seansta 2000 şok dalgası vermişlerdir (19).

### Sonuç

ED tedavisinde sonuçları tatminkar olan seçenekler bulunmaktadır. Ancak bu seçeneklerin zaman bağımlı olması, hastalık patogenezinde etkili olmaması veya cerrahi seçenekler olması nedeni ile ED tedavisinde DY-ŞDT yeni ve gelecek vaat eden bir tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hayvan modelli çalışmalarda penil hemodinamiği düzeltmesi ve klinik çalışmalarda da tatmin edici sonuçlar ortaya çıkması nedeni ile ED tedavi protokollerinde yer alabilecek bir yöntem olarak düşünülmektedir. Ancak etki mekanizmalarının net aydınlatılabilmesi ve uzun dönem sonuçlarının ortaya konulabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Pushkar D, Kamalov AA, Al'-Shukri S, Erkovich AA, Kogan MI, Pavlov VN, et al. [Analysis of the results of epidemiological study on prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation]. *Urologija*. 2012 Sep-Oct(6):5-9.
2. Patel DV, Halls J, Patel U. Investigation of erectile dysfunction. *The British journal of radiology*. 2012 Nov;85 Spec No 1:S69-78.
3. Dorsey P, Keel C, Klavens M, Hellstrom WJ. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010 May;11(7):1109-22.
4. Rassweiler JJ, Knoll T, Kohrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, et al. Shock wave technology and application: an update. *European urology*. 2011 May;59(5):784-96.
5. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*. 1980 Dec 13;2(8207):1265-8.
6. Yasuda I. Management of the bile duct stone: current situation in Japan. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2010 Jul;22 Suppl 1:S76-8.
7. Tandan M, Reddy DN. Extracorporeal shock wave lithotripsy for pancreatic and large common bile duct stones. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011 Oct 21;17(39):4365-71.
8. Rompe JD, Furia J, Weil L, Maffulli N. Shock wave therapy for chronic plantar fasciopathy. *British medical bulletin*. 2007;81-82:183-208.
9. Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Kullmer K, Schwitalle M, Krischek O. Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis. A sonographic and histological study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1998 May;80(3):546-52.
10. Wang CJ. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung medical journal*. 2003 Apr;26(4):220-32.
11. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2003 Nov;21(6):984-9.
12. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3055-61.
13. Stojadinovic A, Elster EA, Anam K, Tadaki D, Amare M, Zins S, et al. Angiogenic response to extracorporeal shock wave treatment in murine skin isografts. *Angiogenesis*. 2008;11(4):369-80.
14. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation*. 2006 Dec 19;114(25):2823-30.
15. Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue TF, et al. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *The journal of sexual medicine*. 2013 Mar;10(3):738-46.
16. Liu J, Zhou F, Li GY, Wang L, Li HX, Bai GY, et al. Evaluation of the Effect of Different Doses of Low Energy Shock Wave Therapy on the Erectile Function of Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Rats. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(5):10661-73.
17. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *European urology*. 2010 Aug;58(2):243-8.
18. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *The Journal of urology*. 2012 May;187(5):1769-75.
19. Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, Verze P, Fusco F, Mirone V. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *International journal of andrology*. 2012 Apr;35(2):190-5.
20. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *The journal of sexual medicine*. 2012 Jan;9(1):259-64.

## Gömük penis

Dr. Murat Üstüner, Dr. Ufuk Yavuz

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Gömük penis terimi ilk olarak 1919'da Keyes tarafından tanımlanmıştır. Penis cildinin retraksiyonunda, penisin karnın, uyluk ve skrotum cildiyle aynı seviyede olduğu, shaftın normal olmasına rağmen penisin görülememesi olarak tanımlanmıştır (1). Başka bir tanımlamada yaş gruplamasına göre penis gerginken kabul edilen ortalama uzunluk ve çapta olmasına rağmen, penisin görüntüsel olarak küçük olması durumudur. Yapılan çalışmalarla penis cildinin gerilmesiyle ölçülen yaşlara göre ortalama penis uzunluğu ve standart sapmaları Tablo 1'de gösterilmiştir (2-4).

Penis uzunluğu ile ilgili patolojilerde gömük (buried) penis teriminin yanı sıra gizli (hidden), gizlenmiş (concealed), tuzaklanmış (trapped) veya ağ (webbed) penis gibi farklı terminolojiler kullanılmaktadır. Bu gruplamalarda etioloji farklı olmasına rağmen temelde penis gelişimi normal, yalnızca görüntüsel olarak küçük penis mevcuttur. Penis gelişimi normal olmasına rağmen aileler için oldukça tedirgin edici bir durumdur. Bu nedenle gömük penisten tamamen farklı bir durum olan ve penis gelişiminin yeter-

siz olduğu mikropenis ile ayırımının iyi yapılması gerekmektedir. Fizik muayenede suprapubik yağ dokusuna bastırıldığında penis cildi proksimale kayıyor, penis gövdesi ortaya çıkıyor ve penis uzunluğu yaşlara göre ortalama ve standart sapma aralığında bulunuyorsa gömük penis, penis gövdesi buna rağmen küçük kalıyor ve standart sapmaların altında ölçülüyorsa mikropenis olarak adlandırılır (Şekil 1).

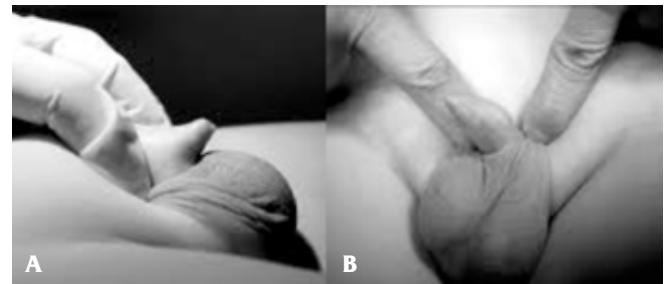
### Etiyoloji ve patofizyoloji

Gömük penis ile ilgili tedavi yöntemleri özellikle son iki dekatta önem kazanmıştır. Etiyolojide daha önceleri obezite, çocukların iriliği ve sünnet operasyonundaki yetersizlikler düşünülmüş olsa da aslında bu durumun fasyalar arasındaki yetersiz bağlantılardan kaynaklandığı gösterilmiştir (5).

Gömük penis etiolojisinde doğumsal veya edinsel etkenler rol almaktadır. Doğumsal etiyojijiyi anlayabilmek için penis anatomisinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Penis; erektil doku içeren iki adet korpus kavernozum ve üretrayı içeren korpus sponjiyozumdan oluşmaktadır. Bu yapılar ve nörovasküler demet içten dışa doğru derin (buck) fasya, yüzeysel (dartos) fasya ve cilt tarafından çevrelenmektedir. Penis boyunun ereksiyonla birlikte birkaç kat artabilmesi nedeni ile penis cildi vücudun diğer bölgelerindeki ciltten farklı özelliklere sahiptir. İnce, kılsız ve elastiktir ve cilt altı

**Tablo 1.** Sağlıklı erkeklerde yaşlara göre gergin penis uzunlukları (cm)

Yaş	Ort.±SD
Yenidoğan, 30 gestasyonel hafta	2.5±0.4
Yenidoğan, 34 gestasyonel hafta	3.0±0.4
0-5 ay	3.9±0.8
6-12 ay	4.3±0.8
1-2 yaş	4.7±0.8
2-3 yaş	5.1±0.9
3-4 yaş	5.5±0.9
4-5 yaş	5.7±0.9
5-6 yaş	6.0±0.9
6-7 yaş	6.1±0.9
7-8 yaş	6.2±1.0
8-9 yaş	6.3±1.0
9-10 yaş	6.3±1.0
10-11 yaş	6.4±1.1
Erişkin	13.3±1.6



**Şekil 1.** (A) Mikropenis. (B) Gömük penis.



**Şekil 2.** A. Normal karın duvarı ve penis cildi arası açığı, penil annulus; B. Karın duvarı ve penis cildi arası açığı bozukluğuna bağlı oluşan gömük penis.

yağ dokusu bulunmaz (6). Gömük penisin patofizyolojisinde penis cildinin doğal elastikiyeti önemli rol oynar. Penis cildinin derin fasya ile bağlantısı bulunmamaktadır. Cilde elastik yapıyı sağlayan en önemli özellik ise yüzeysel ve derin fasyalar arasındaki aralık ve bu iki yapının birbirine olan bağlantısıdır. Yüzeysel fasyanın derin fasyaya özellikle proksimal veya mid-penil mesafede yetersiz bağlanması cildin elastik özelliğinin kaybolmasına ve gömük penise yol açmaktadır (5,7).

Penisin normal görünümü için karın duvarı ve penis cildi arasındaki açığı (Penil annulus) oldukça önemlidir. Yüzeysel fasyanın derin fasyaya yetersiz bağlanması sonucu bu açığı kaybolmakta cildin distale doğru mobilizasyonuna yol açmakta ve gömük penise sebep olmaktadır (Şekil 2).

Gömük penisin edinsel etiyolojisinde ise obezite ve skar dokusu yer almaktadır. Genellikle ileri yaştaki obez çocuklarda görülen çok miktardaki yağ dokusunun penis

şaftını saklaması sonucu gömük penis oluşmaktadır. Diğer edinsel gömük penis sebeplerinden olan skar dokusu ise özellikle yenidoğan dönemindeki sünnet sonrası penis cildinde oluşan skar dokusu veya cildin fazla eksizyonu sonrası penis shaftının suprapubik yağ dokusu içerisine çekilmesi sonucu gömük penise sebep olmaktadır (Şekil 3).

Yetişkin dönemdeki gömük penis olgularında çocukluk döneminden farklı olarak, patofizyolojisinde sıklıkla edinsel faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında obezite, lenfödem, sirkumsizyona bağlı penil travma ve diyabete bağlı inatçı enfeksiyonlar sayılabilir (8). Ancak bazı yazarlar yüzeysel fasya bandlarındaki orta dereceli disgenезinin çocukluk döneminde bulguyu vermeyip erişkin dönemde gömük penise yol açabileceğini belirtmektedir (9).

#### **Klinik ve fizik muayene bulguları**

Çocuk yaş grubunda penil boyut ve üriner semptomlarda önce ebeveyn endişesi en sık hekime başvuru nedenidir. Erişkin grupta ise, ayakta ve oturarak idrar yapmakta zorlanma, tekrarlayan üriner ve penil enfeksiyon, sosyal yaşamda zorluklar, ağırlı ereksiyon, vajinal penetrasyon için yetersiz ereksiyon ve bunlara bağlı gelişen psikolojik komorbiditeler gibi şikayetler doktora başvuru nedenleridir. Gömük penis prevalansını belirlemede şu an için elde yeterli güvenilir veri bulunmamaktadır. Bunun nedeni ise bu şikayetle doktora başvuru sayısından daha fazla olgu olduğu düşünülmektedir.

Fizik muayenede amaç gömük penisin mikropenisten ayırımının yapılması ve sebebinin ortaya konabilmesidir. İlk olarak glans penis üzerindeki cilt retrakte edilmeli ve baş ve



**Şekil 3.** Sünnet sonrası skar dokusuna bağlı oluşan gömük penis.



**Şekil 4.** (A) Gömük penis operasyon öncesi, (B) sabitleme sütürlerinin yerleştirilmesi, (C) operasyon sonrası.

işaret parmakları ile penopubik ve penoskrotal bileşkelere baskı yapılmalıdır. Bu sayede hem penisin gerçek boyunun anlaşılması hem de penopubik bileşkedeki cilt bağlantısının yetersizliği, suprapubik ciltaltı yağ dokusu fazlalığı veya cerrahiye bağlı skar dokusu gibi etiyojilerin ortaya konabilmesi mümkün olmaktadır. Gömük penis olguları sünnet olmuş olsalar da, penis cildi fazlalığı ve penopubik fiksasyon yetersizliği nedeni ile sünnetsiz gibi görünürler. Penis boyunun ölçümünde simfisis pubisten glans ucu arası mesafe ölçülür ve Tablo 1'de özetlenmiş olan yaşa göre penis boyu ile karşılaştırılarak tanı konulabilir.

#### Tedavi endikasyonları ve hasta seçimi

Gömük penis tedavi edilmesi gerekliliği tartışmalıdır. Tedavinin gereksiz olduğunu savunan yazarlar bu hastalığın özellikle çocukluk çağında görülüyor olması ve erişkin dönemde çok az hastanın bu şikayete doktora başvurmasını gerekçe göstermektedirler. Gömük penisi olan çocukların ileri yaşlarda kilo vermeleri ve penis boyunun yaşla birlikte artması ile bu hastalığın ortadan kalktığını iddia etmektedirler. Karşıt görüş ise gömük penisli olguların psikolojik ve sosyal gelişimlerinin daha kötü olduğunu ve erken cerrahinin bu olumsuzlukları önlediğini ileri sürmektedir (10). Frankle ve ark pediatrik hasta gruplarında cerrahi endikasyonlar olarak rekürren balanit, sekonder fimozis, işeme esnasında penis kontrolünün sağlanamaması, üriner akışı sağlayamama, sosyal mahcubiyet ve aile endişesini belirtmişlerdir (11). Özet olarak, gömük penis tedavisinin amacı, aile ve kişide oluşabilecek psikososyal baskıyı ve ileride oluşabilecek depresyon ve özgüven eksikliği gibi psikolojik rahatsızlıkların ortadan kaldırmanın yanı sıra tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, balanit, cilt yapışıklıkları, işeme bozuklukları, penisin elle tutulmaması gibi durumların da ortadan kaldırılmasıdır (12).

#### Tedavi

Gömük penis tedavisi etiyojiye göre planlanır. Obeziteye sekonder oluşan gömük penis tedavisinde genellikle cerrahi gerekli değildir. Obeziteye neden olan bir sebep varsa bunun ortadan kaldırılması için endokrinoloji konsultasyonu yapılmalı, eğer bir neden saptanmaz ise kilo verilmesini sağlayıcı egzersiz ve diyet programı düzenlenmesi amacı ile uzman yardımı için hasta teşvik edilmelidir.

Penil cerrahi sonrası skar gelişimine bağlı oluşan gömük penis tedavisinde ise penise topikal veya enjeksiyon şeklinde analjezik ajan uygulanır. Ardından penis cildine distalden proksimale doğru kuvvet uygulayarak cilde dilatasyon yapılır. Bu işlem sonrası uygun hemostaz sağlanması önemlidir. Bu manuel manipülasyon uygulamasına ek olarak Palmer ve ark. penis cildine topikal steroid (betametazone) uygulamışlar ve %79 hastada gömük penis görüntüsünün ya kendiliğinden kaybolduğunu ya da oluşan fimotik banda basit bir kesi uygulanması ile cerrahi ihtiyacının ortadan kalktığını tespit etmişlerdir (13). Eğer manuel retraksiyon ve topikal steroid tedavisi ile yeterli sonuç elde edilemez ise en az 6 aylık iken elektif cerrahi uygulanır. Cerrahi tekniği doğumsal gömük penis tedavisi ile aynıdır.

Gömük penis düzeltilmesi için bugüne kadar birçok cerrahi teknik tanımlanmıştır (Maizels ve ark, 1986; Casale ve ark, 1999; Elder,2001; Frenkl ve ark, 2004; Gillett ve ark, 2005; Borsellino ve ark, 2007; Karapetian ve Palmer, 2007). Bu tekniklerde tedavi endikasyonları ve zamanlamaları tartışmalıdır. Doğumsal gömük penis cerrahi tekniğinde temel olarak penis cildi penopubik bileşkeye kadar deglove edilir. Bu işlem sırasında derin (buck) ve yüzeysel (dartos) fasyalar birbirinden ayrılır (Şekil 4). Bu diseksiyon sırasında nörovasküler demetin korunması çok önemli

olduğu için derin fasyaya zarar verilmemesi için özellikle dikkatli olunmalıdır. Diseksiyonda genellikle penis shaftının dorsalinde bulunan disgenetik dartos liflerinin eksize edilmesi gerekir. Borsellino ve ark. cerrahi tedavideki anahtar noktanın anormal dartos yapışıklarının ve penis cildinin dartos fasyasındaki fiksasyonunun serbestlenmesi olduğunu ileri sürmüşlerdir (14). Prepisyum açılır ve gerekli durumda penis cildinin ventral kısmının kapatılması için kullanılır. Deglovasyon tamamlandıktan sonra penisin dorsal yüzündeki subkutan doku pubik fasyaya saat 2-10 veya saat 12 hizasından, skrotum subkutan dokusunda penis ventral yüzdeki penis shaftına emilmeyen sütür ile sabitlenir. Cilt kapatılması gereklilik halinde penoskrotal Z-plasti, lateral penis shaftı Z-plastisi, ventral ciltten ada pedikül oluşturularak veya deri greftleri kullanılarak emilebilir sütürlerle tamamlanabilir.

Gömük penis tedavisi yukarıda bahsedilen tedavi yöntemleriyle giderilemeyecek hastalarda penis asıcı bağları (suspansuar ligament) eksize edilerek suprapubik yağ

doku eksizyonu yapılabilir. Bu işlemler yapılırken spermatik kordlar korunmalıdır. Ancak penis asıcı bağlarının eksizyonu ileride ereksiyon sırasında peniste instabiliteye yol açabilmektedir. Ergenlik öncesi dönemdeki erkeklerde ilerleyen yaşla birlikte fazla yağ dokusu kaybolabilmektedir. Bu nedenle bu teknik daha çok ergenlik dönemindeki erkeklere uygulanmalıdır.

### Sonuç

Gömük penis genellikle ürologlar tarafından benign bir patoloji olarak değerlendirilmesine rağmen aileler ve ileri yaştaki hastalar için endişe verici bir durumdur ve ciddi psikolojik problemlere yol açabilmektedir. Bu nedenle polikli-niğe gömük penis şikayeti ile başvuran hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve gömük penis ile mikropenis ayrımı yapılmalıdır. Aile ve hastalara, penis gelişiminin normal olduğu yalnızca görüntüsel bozukluk olduğu yönünde bilgi verilmelidir. Etiyolojiye göre tedavi seçenekleri anlatılmalı ve aile ile birlikte karar alınarak tedavi planlanmalıdır.

### Kaynaklar

1. E. L. Keyes, *Phimosis-Paraphimosis-Tumors of the Penis*, Appleton & Co., New York, NY, USA, 1919.
2. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975;86:895.
3. Schonfeld WA, Beebe GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol* 1987;30:554.
4. Tuladhar R, Davis PG, Batch J, Doyle LW. Establishment of a normal range of penile length in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1998;34:471
5. Redman: *The Anatomy of the Concealed Penis Dialogues in Pediatric Urology*, Dec.2006; 28
6. Gray H: *The Urogenital system( male genital organs)*. In Clemente CD(ed); Grays
7. Cromie WJ, Ritchey ML, Smith RC, Zogaja GP. Anatomical alignment for the correction of buried penis. *J Urol*. 1998; 160: 1482-1484.
8. A. D. Asimakopoulos, B. Iorio, G. Vespasiani, V. Cervelli, E. Spera. Autologous split-thickness skin graft for penile coverage in the treatment of buried (trapped) penis after radical circumcision.; *BJU International*. 2012; 110(4): 602-606.
9. I. A. Pestana, J. M. Greenfield, M. Walsh, C. F. Donatucci, and D. Erdmann. Management of "buried" penis in adulthood: an overview.; *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009; 124 (4): 1186-1195.
10. Herndon CDA, Casale AJ, Cain MP. Long-term outcome of the surgical treatment of concealed penis.; *J Urol*. 2003; 170: 1695-1697.
11. Frenkl TL, Agarwal S, Caldamone AA. Results of a simplified technique for buried penis repair.; *J Urol*. 2004; 171; 826-8.
12. Casale AJ, Beck SD, Cain MP, Adams MC, Rink RC. Concealed penis in childhood: a Spectrum of etiology and treatment.; *J Urol*. 1999; 163: 165-168.
13. Palmer JS, Elder JS, Palmer LS. The use of betamethasone to manage the trapped penis following neonatal circumcision.; *J Urol*. 2005 Oct; 174(4): 1577-8.
14. C. Y. Oh, H. Y. Lee, C. H. Hong, S. W. Han. Longterm outcome and parent's satisfaction after the correction of concealed penis.; *Korean Journal of Pediatric Urology*. 2009; 1: 58-63.

# Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon birlikteliği: Artan otonom aktivite

Yrd. Doç. Dr. Murat Tolga Gülpınar, Yrd. Doç. Dr. Alpaslan Akbaş, Yrd. Doç. Dr. Eyüp Burak Sancak, Doç. Dr. Berkan Reşorlu  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

## Giriş

Son on yıl içerisinde erektil fonksiyon ve disfonksiyon konusunda bilgilerimiz artmış olsa bile, bu mekanizmanın patofizyolojisi konusunda netleştirilmesi gereken birçok detay vardır. Bu önemli detaylardan bir tanesi de benign prostat hiperplazisinden (BPH) kaynaklanan alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile erektil disfonksiyon (ED) arasındaki ilişkidir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile AÜSS/ED arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konulmuş olsa da, sebep-sonuç ilişkisi ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

Etiyopatogenezinde birçok ortak risk faktörünü barındıran bu iki patolojik durumun yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (1–5). Hatta geçmiş yıllarda bu ikili arasındaki ilişkinin sadece ilerleyen yaş ile sınırlı olduğu düşünülmüştür. Ancak günümüzdeki bilgi ve bulgular bu ilişkinin çok daha kompleks bir yapıya sahip olduğuna işaret etmektedir (1). Yaş dışında hipertansiyon, diyabet, sigara içimi ve obezite gibi birçok ortak risk faktörünü içermektedirler. Ayrıca AÜSS kendisi de ED için bağımsız bir risk faktörüdür (6). Ortak risk faktörleri barındıran ve yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkileri olan bu iki durum arasındaki ilişkiyi anlamaya ve ortak patofizyolojik mekanizmaları açıklamaya yönelik güncel çalışmalar devam etmekte bu sayede yeni ve güçlü kanıtlara ulaşılmaktadır.

## Patofizyoloji

AÜSS ve ED arasındaki ilişki henüz net olarak anlaşılmassa da bu ilişkiyi açıklamak üzere 4 patofizyolojik mekanizma kabul görmektedir.

Bu teoriler;

1. NOS/NO teorisi
2. Rhokinaz yolağı
3. Pelvik ateroskleroz
4. Artan otonom aktivite, başlıklarından oluşmaktadır.

Bu derlemenin konusunu artmış otonom aktivite oluşturduğu için diğer mekanizmalara değinmeden doğrudan artan otonom aktivitenin AÜSS/ED birlikteliğindeki rolü üzerinde durulacaktır.

## Artan otonom aktivite

Düz kas kasılması ve vasküler tonusu düzenlemede rolü bulunan  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptörlerin çeşitli alt tiplerinin alt üriner sistem ve genital organlarda da varlığı gösterilmiştir (7).  $\alpha$ 1A ve  $\alpha$ 1D reseptörlerinin prostat stroma dokusunda, üretrada ve mesane boynu detrusör liflerinde;  $\alpha$ 1A ve  $\alpha$ 1B reseptörlerinin ise vasküler düz kaslarda bulunduğu bilinmektedir (6). Korpus kavernozumlarında da adrenerjik reseptörler bulunmaktadır ve bu reseptörlerin baskılanması düz kas relaksasyonuna ve vasküler tonüsün azalmasına yol açarak ereksiyonu sağlamaktadır. Görüldüğü üzere bu reseptörler penis ereksiyonda hayati öneme sahiptir, çünkü ereksiyon tamamen korpus kavernozum düz kasları ve vasküler sistemdeki kasılma ve gevşeme arasındaki dengeye bağlı olarak meydana gelmektedir. Bu reseptörleri uyaran temel mediatör noradrenalin olup korpus kavernozumdaki düz kaslarda ve vasküler yapılarda kontraksiyona yol açmaktadır.

Yaşlanma ile birlikte düz kas relaksasyonunu sağlayan nitrinerjik ve enkefalinerejik sinirlerde azalma,  $\alpha$ -adrenerjik sistemde ise up-regülasyon olduğu bilinmektedir. Artan otonom aktivite teorisinin temelinde de yaşlanma ile birlikte artmış olan  $\alpha$ 1-adrenerjik aktivitenin, hem kavernoöz dokularda düz kas tonusunu arttırarak erektil disfonksiyona yola açtığına, hem de mesane boynu ve prostat stromal hücrelerinde düz kas tonusunu arttırarak AÜSS oluşumuna yol açtığına inanılmaktadır. Bu teoriyi ortaya koyan ve buna destek çıkan birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. McVary ve arkadaşlarının, otonom sinir sisteminin prostat gelişimi üzerindeki etkisini ve kontrolünü araştırdıkları çalışmalarında; otonom sinir sisteminin prostat büyümesini uyardığını, sempatektomi ve parasempatektomi yapılan



ratlarda prostat bezinde küçülme izlendiğini rapor etmeleri bu konuda bir milat olmuştur (8). Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda ise sempatik aktivite artışına bağlı hipertansiyon gelişen ratlarda aynı zamanda mesane, üretra ve prostat dokularında da sempatik aktivite artışının meydana geldiğinin gösterilmesi, otonom aktivitenin bu organlardaki varlığını ve rolünü kanıtlar niteliktedir (9-12). Yine parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu yapılan ratlarda mesanede alfa reseptör dağılımında değişikliklerin olmasının yanısıra, spontan kavernoza kontraksiyonlarında geliştiği gösterilmiştir (13). Bir başka çalışmada ise, mesane boynunda obstrüksiyona sekonder olarak, kavernoza düz kas demetlerinin kasılma hızını arttıran ağır myozin zinciri SM-B'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (14).

Bu deneysel çalışmalar daha sonra BPH ile artmış otonom aktiviteyi ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmalarla da desteklenmiştir (15). Özellikle son onbeş yıl içerisinde yapılan geniş serili epidemiyolojik çalışmalarda AÜSS ile seksüel disfonksiyon arasındaki ilişkiyi gösteren güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Yaş, diyabet ve hipertansiyon gibi çeşitli komorbiditeler ve kişinin yaşam tarzı göz önüne alınarak yapılan analizlerde AÜSS'nin ED için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (16-19). Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaşlanan erkekler üzerinde yapılmış en geniş serili çalışmalardan birisi olan "The Multinational Survey of the Aging Male" (MSAM-7) çalışmasında 12815 erkek değerlendirilerek; yaş, AÜSS, eşlik eden komorbiditeler ve erkek seksüel disfonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, erkeklerde yaşam tarzı ve çeşitli komorbiditelerden bağımsız olarak, ileri yaş, AÜSS ve erektil disfonksiyon arasında kuvvetli bir birliktelik olduğu görülmüştür (19). Yine AÜSS olan hastalar hafif, orta ve ağır dereceli olarak sınıflandırıldığında cinsel işlev bozuklu-

ğu sıklığı sırası ile %43, %66, %83 olarak bildirilmiştir.

Artan otonom aktivitenin disfonksiyonel işeme ile ilişkilendirildiği çalışmalarda otonomal aktivitenin BPH ve ona bağlı semptomlarla ilişkili olduğu tezini güçlendirir niteliktedir (20). Altmış yaşın üzerindeki hastaların korpus kavernozaularından alınan örneklerde fenilefrin olan kontraktıl yanıtın daha fazla olduğunun gösterilmesi, yaşın adrenerjik duyarlılık artışındaki rolünü vurgular niteliktedir (21). Yine başka bir çalışmada ise ileri yaş ED hastalarının serum epinefrin seviyelerinde genç yaş gruba göre yüksek olduğu gösterilmiştir (22). McVary ve arkadaşları ise MTOPS çalışmasının bir parçası olarak yaptıkları çalışmalarda otonom aktiviteyi değerlendirmek için Tilt-table testi kullanmışlar ve artmış sempatik tonus ile AÜSS arasında anlamlı derecede ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (20). Bu bulgular ışığında günümüzde, otonom sinir sisteminin artan aktivitesinin işeme semptomları ve ED üzerinde önemli bir rolü olduğu teorisini kabul görmüştür.

Ancak Umul ve arkadaşlarının yakın zaman önce rapor ettikleri çalışmalarında artan otonom aktivitenin AÜSS/ED ilişkisindeki yerini yeniden sorgulamamıza yol açmıştır (23). BPH'ya bağlı AÜSS saptanan ve ED'ni olan hastalarda alfa bloker tedavisi öncesi ve sonrası periferik ve santral otonom aktivitenin elektromyografi ve elektrokardiografi kullanılarak ölçüldüğü çalışmada, tedavi sonrası otonom aktivitede anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar, AÜSS ve ED arasındaki patofizyolojik mekanizmayı açıklamak için artan otonomik aktiviteden ziyade pelvik ateroskleroz, endotelial azalmış NOS/NO düzeyi veya artmış Rhokinaz aktivasyonu gibi diğer hipotezlerin daha önemli olabileceğini bildirmişlerdir. Umul ve arkadaşlarının çalışması AÜSS-ED ilişkisinin patofizyolojik mekanizmasının açıklanabilmesi için daha çok prospektif randomize çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir.

### Kaynaklar

1. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: Epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006;97:23-28.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
3. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, et al. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990;17:241-6.
4. Guest JF, Das Gupta R. Health-related quality of life in a UK-based population of men with erectile dysfunction. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:109-17.
5. Orabi H, Albersen M, Lue TF. Association of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: pathophysiological aspects and implications for clinical management. *Int J Impot Res* 2011;23:99-108.
6. Şen V, Demir O, Esen AA. Benign prostat hiperplazisi ve erektil disfonksiyon bilikteliliği, benign prostat hiperplazisinde güncel tedavi yaklaşımları: PDE-5 inhibitörleri. *Üroonkoloji Bülteni* 2001;4:62-4.
7. Yassin A, Saad F, Hoesl CE, et al. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS—implications for clinical practice. *Andrologia* 2006;38:1-12.
8. McVary KT, Razzaq A, Lee C, et al. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994;51:99-107.
9. Tong YC, Hung YC, Lin SN, et al. The norepinephrine tissue concentration and neuropeptide Y immunoreactivity in genitourinary organs of the spontaneously hypertensive rat. *J Auton Nerv Syst* 1996;56:215-8.
10. Hale TM, Okabe H, Bushfield TL, et al. Recovery of erectile function after brief aggressive antihypertensive therapy. *J Urol* 2002;168:348-54.

11. RahmanNU, Phonsombat S,BochinskiD, et al. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: the hyperlipidaemic rat. *BJU Int* 2007;100:658-63.
12. Vikram A, Jena GB, Ramarao P. Increased cell proliferation and contractility of prostate in insulin resistant rats: linking hyperinsulinemia with benign prostate hyperplasia. *Prostate* 2010;70:79-89.
13. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, et al. Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via Rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:1124-30.
14. Mannikarottu AS, Hypolite JA, Zderic SA, et al. Regional alterations in the expression of smooth muscle myosin isoforms in response to partial bladder outlet obstruction. *Urol* 2005;173:302-8.
15. Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, et al. The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:78-90.
16. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
17. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000;12:305-11.
18. Braun MH, Sommer F, Haupt G, et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical 'Aging Male' symptoms? Results of the 'Cologne Male Survey'. *Eur Urol* 2003;44:588-94.
19. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637-49.
20. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, et al. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174:1327-33.
21. Christ GJ, Stone B, Melman A. Age-dependent alterations in the efficacy of phenylephrine-induced contractions in vascular smooth muscle isolated from the corpus cavernosum of impotent men. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:909-13.
22. Trussell JC, Kunselman AR, Legro RS. Epinephrine is associated with both erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Fertil Steril* 2010;93:837-42.
23. Umul M, Altay AB, Bademkiran F, et al. The relationship between lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: the role of autonomic hyperactivity. *Turk J Med Sci* 2014;44:681-6.

# Benign prostat hiperplazisine sekonder gelişen alt üriner sistem semptomlu erkeklerde prostat kan akımı ve perfüzyonu üzerine günlük tek doz tadalafilin etkisi

Pinggera GM, Frauscher F, Paduch DA, et al.

Urology 2014; 84: 412-420

Tadalafil, erektil disfonksiyon tedavisinde ve benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) tedavisinde kullanılan oral selektif fosfodiesteraz 5 enzim inhibitörüdür. Yapılan pek çok plasebo kontrollü çalışma, Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) ile saptanan tadalafile bağlı AÜSS olan erkeklerdeki klinik iyileşmeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede bulmuştur. Fosfodiesteraz 5 enzim inhibisyonuna bağlı olarak nitrik oksit bağımlı guanosin monofosfat aracılığıyla vazodilatasyon olmakta, bu da prostat ve mesane boynunda kan akımını ve perfüzyonu, doku oksijenasyonunu artırmakta, bu sayede de semptomlar hafiflemektedir.

Transrektal ultrasonografi (TRUS) alt üriner sistemde kan akımını ve perfüzyonu ölçmede kullanılabilen birlikte, henüz rutin kullanıma girmemiştir. Bu çalışmada TRUS ile sağlanan objektif veriler kullanılarak, tadalafilin etki mekanizması daha anlaşılır hale getirilmeye çalışıldı.

BPH'ya bağlı hafiften şiddetli seviyeye dek değişen AÜSS olan 45 yaş üzeri erkeklerde, TRUS ile ölçülen prostatik kan akımı üzerine tadalafil ve plasebonun etkisini belirlemek amaçlandı. Plasebo alan 50 kişi, günde bir kez 5

mg tadalafil alan 47 kişi 8 hafta boyunca incelendi. TRUS ile hastalar başlangıçta, 4. ve 8. haftalarda değerlendirildi. Primer etkinliği değerlendirmede prostat transizyonel zon (TZ) resistivite indeksi (RI); sekonder etkinliği belirlemede periferel zon ve mesane boynu RI, renk piksel yoğunluğu (CPI) ve renk piksel dansitesi (CPD) olarak 3 parametre kullanıldı. 8 hafta boyunca gözlenen TZ RI değeri ve TZ CPI değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Prostat periferel zon ve mesane boynundan ölçülen tüm akım değerleri benzerdi. Yan etki profili, önceki çalışmalarda gözlenenlerle tutarlı bulundu.

BPH'ya bağlı AÜSS olan erkeklerde 8 haftalık tadalafil kullanımı, prostat veya mesane boynunda ölçülen algılanabilir düzeyde arteryel RI'nda azalma, CPI veya CPD'nda artma ile sonuçlanmadı. Düşük bazal RI değeri ve kullanılan tekniğin duyarlılığının düşüklüğü dolayısıyla ortaya çıkan değişikliklerin anlamlı olarak değerlendirilebilmesi mümkün olamadı.

## Çeviri

**Uzm. Dr. Fatih Hızlı, Dr. İsmail Selvi**

**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda erektil disfonksiyon ve eritropoetin bu hastalıktaki rolü

Dr. Banu Şahin Yıldız<sup>1</sup>, Dr. Mustafa Ozan Gürsoy<sup>2</sup>, Prof. Dr. Mustafa Yıldız<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Gaziemir Nevvar Salih İşören Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İzmir

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Eritropoetin (Epo) esas olarak böbrekler tarafından üretilen ve eritrositlerin üretimini düzenleyen glikoprotein yapısında bir hormondur. Epo sınıf 1 sitokin ailesinin bir üyesi olup, 4  $\alpha$ -heliks bağı içeren, %40 karbonhidrat yapıdan oluşan globüler bir glikopeptiddir (1).

Epo fetal dönemde esas olarak karaciğer hepatositleri tarafından üretilir. Postnatal dönemde dolaşımdaki miktarının büyük kısmı böbrek korteksinde bulunan fibroblast hücreleri tarafından sağlanır. Genel olarak hipoksiye cevap olarak salgılanması artar. Özellikle anemilerde yapımı artar (2). Son yıllarda Epo'nun sinir sisteminde nöroprotektif etkisi olduğuna dair çeşitli çalışmalar ve hayvan deneyleri yapılmıştır. Nöroprotektif mekanizması ile ilgili etkileri henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (3). Reaktif oksijen molekülleri ve glutasyon gibi oksidan moleküllerin üretimini sınırlandırarak, vazospazmı engelleyerek, anjiyogenezi stimüle ederek, apoptozu ve inflamasyonu regüle ederek ve kök hücre onarımını sağlayarak etki ettiği düşünülmektedir. Epo'nun nöronlar üzerine koruyucu etkisinin bu mekanizmaların bir kombinasyonu ile olduğu düşünülmektedir (3).

Ereksiyon ile sonuçlanan süreç cinsel uyarıyla başlar. Buna parasempatik aktivite artışı eşlik eder ve periferik vasküler dirençte azalma gerçekleşir. Nitrik oksit penis ereksiyonundaki en önemli nöromediyatördür. Kavernoza sinirinin uyanılması, nitretrjik sinir liflerini aktive ederek sinir uçlarından nitrik oksit salgınmasına ve penil düz kas relaksasyonuna ve ereksiyona neden olur (4).

Eretil disfonksiyon bir erkeğin sürekli ya da tekrarlayan şekilde, cinsel performans için yeterli penil ereksiyona ulaşamaması ve/veya bunu koruyamaması hali olarak tanımlanabilir (5). Sağlıklı bir ereksiyon için psikolojik, nörolojik, hormonal, arteriyel, venöz ve sinüzoidal komponentlerin normal olması gereklidir. Bu komponentlerden biri ya da birkaçı aksadığında erektil sorunlar ortaya çıkar.

Epo ile yapılan çalışmalarda Epo proteini ve reseptörünün santral ve periferik sinir sisteminde bol miktarda salgılandığı; beyin, spinal kord ve periferik sinirlerde dejeneratif ya da toksik hasar oluşturulan hayvan modellerinde nöronal hasarı azalttığı gözlenmiştir.

İnsanda nörovasküler demet, penil dokularda dorsal sinirlerde, korpus kavernoza sinüzoidal endotelinde ve dorsal ven ile arterin endotelial hücrelerinde Epo reseptör immünreaktivitesi saptanmıştır. Ekzojen Epo verilmesinin, kavernoza yaralanma oluşturulan rat modellerinde, erektil fonksiyonu iyileştirmede önemli olduğu gösterilmiştir (6-9). Epo'nun bu etkileri genel olarak çalışma düzeyinde olup henüz klinikte kullanıma geçmemiştir.

Son dönem böbrek yetersizliğinde azalan epo sentezi anemiye, bu durum da korpus kavernoza iletilen oksijen düzeyinde azalmaya neden olur. Dokuda azalan oksijen, nitrik oksit sentezini olumsuz etkiler. Bu etki, fosfodiesteraz inhibitörlerinin etkisinde azalmaya ve endotel kaynaklı vazokonstriktör faktörlerin artışına yol açarak kronik böbrek hastalarının yaklaşık yarısında erektil disfonksiyona neden olur (10,11). Renal transplantasyon uygulanan son dönem böbrek yetersizlikli erkeklerde karşılaşılan diğer bir sorun da nakil sonrası görülebilen vasküler erektil disfonksiyondur. Anastomoza bağlı olarak kavernoza kan akımının azalması, rejeksiyon atakları, immünsüpresif tedavinin temelini oluşturan kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri de erektil disfonksiyona yol açan diğer nedenlerdendir (12,13).

Günümüzde son dönem böbrek yetersizliği olan erkeklerde erektil disfonksiyon tedavisi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmaktadır. Öncelikle diyaliz yeterliliği gözden geçirilmeli ve anemi düzeltilmelidir. Rekombinant insan epo verilmesi son dönem böbrek yetersizliğinde cinsel işlevi artırmaktadır. Epo'nun diğer bir olumlu etkisi de hipo-

fiz-gonad aksında regülasyonu sağlayıp serum testosteronunu arttırarak, luteinize hormon ve folikül uyarıcı hormon seviyelerinde azalmaya yol açmasıdır (14).

### Kaynaklar

1. Farrell F, Lee A. The erythropoietin receptor and its expression in tumor cells and other tissues. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 5:18-30.
2. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med*. 2004;43:649-659.
3. Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin and the nervous system. *Brain Res*. 2004; 1000:19-31.
4. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol*. 1999;161:5-11.
5. Uluslararası ED Konsültasyon toplantısı önerileri. Jardin A et al, eds. *Erectile Dysfunction*. Plymouth, UK: Health Publication Ltd; 2000:711-726.
6. Liu T, Allaf ME, Lagoda G, Burnett AL. Erythropoietin receptor expression in the human urogenital tract: immunolocalization in the prostate, neurovascular bundle and penis. *BJU Int*. 2007;100:1103-1106.
7. Burnett AL, Allaf ME, Bivalacqua TJ. Erythropoietin promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a retrospective analysis. *J Sex Med*. 2008;5:2392-2398.
8. Angeloni NL, Bond CW, Monsivais D, Tang Y, Podlasek CA. The role of hedgehog-interacting protein in maintaining cavernous nerve integrity and adult penile morphology. *J Sex Med*. 2009;6:2480-2493.
9. Podlasek CA, Meroz CL, Korolis H, Tang Y, McKenna KE, McVary KT. Sonic hedgehog, the penis and erectile dysfunction: a review of sonic hedgehog signaling in the penis. *Curr Pharm Des*. 2005;11:4011-4027.
10. Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J Clin Invest*. 1993;19:437-442.
11. Kilicarslan H, Yildirim S, Bagcivan I, Gokce G, Sarac B, Sarioglu Y. The effect of chronic renal failure on phosphodiesterase inhibitor-induced relaxation responses in rabbit cavernosal strips. *Eur J Pharmacol*. 2003;462:155-160.
12. Abdel-Hamid IA. Mechanisms of vasculogenic erectile dysfunction after kidney transplantation. *BJU International*. 2004;94:497-500.
13. Shamsa A, Motavalli SM, Aghdam B. Erectile function in end-stage renal disease before and after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3087-3089.
14. Schaefer F, van Kaick B, Veldhuis JD, Stein G, Schärer K, Robertson WR, Ritz E. Changes in the kinetics and biopotency of luteinizing hormone in hemodialyzed men during treatment with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5:1208-1215.

Sonuç olarak, son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda erektil disfonksiyon ve Epo'nun bu hastalıktaki rolü ile ilgili yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Statinlerin erektil disfonksiyon üzerine olan etkisi: Randomize çalışmaların metaanalizi

Kostis JB, Dobrzynski JM.  
J Sex Med 2014;11: 1626-35

Erektil disfonksiyon (ED) ileri yaştaki olgularda oldukça yaygın olup özellikle metabolik sendrom, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha belirgindir. Erektil disfonksiyon sadece psikojenik nedenler ya da prostatektomilere bağlı değil sıklıkla endotelial disfonksiyona ikincildir. Aterosklerotik hastalıkla ED, diabetes mellitus, sigara içimi, obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve endotelial disfonksiyon gibi benzer risk faktörlerini içermektedir. ED tanısı olan olguların bir kısmına statinler reçete edilmektedir. ED, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık gibi olgular arasında daha sık görülmektedir. Statinler düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyesini düşürerek ve nitrik oksit varlığını artırarak endotelial disfonksiyonu düzeltmektedirler. Statinler kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltırlar. Buna bağlı olarak statinlerin ED'yi düzeltebilecekleri söylenebilir. Buna karşın, çalışmalarda statinlerin ED'ye neden olabilecekleri de belirtilmektedir. Çalışmalarda statinlerin ED üzerine olan etkileri ile ilgili karşıt görüşler olduğundan araştırmacılar bu durumu daha net olarak ortaya koymak için metaanaliz yapmışlardır.

Geniş literatür taraması sonrası 116 çalışma içerisinden takiplerin tam olduğu toplam 11 randomize çalışmada 713 olgu araştırılmıştır. Bu çalışmalardaki ortalama olgu sayısı 64.8 olarak belirtilmiştir. Ortalama takip süresi ise 4.2±1.8 ay olarak belirtilmektedir. Başlangıçta ortalama 133.9±17.5 mg/dL olan LDL seviyesinin statin tedavisi

sonrası 90.4±18.6 mg/dL olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise başlangıçta 130.7±18.7 mg/dL olan seviyenin takiplerde 128.8±19.2 mg/dL olduğu anlaşılmıştır. Ortalama yaş 57.2±4.3 yıl (median: 57.4 yıl) olarak saptanmıştır. Değerlendirilen olguların %7.1±9.1'inde diabetes mellitus olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların sonunda, statin kullanımı sonrası Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksinin (IIEF) kontrol gruplarına göre anlamlı olarak arttığı (3.4 puan) belirtilmiştir. Bu araştırmanın sonunda LDK kolesterol seviyesinin düşmesinin endotelial disfonksiyonu azaltarak ereksiyonu arttırdığı belirtilmiştir. Yine pleotropik etkiye bağlı olarak statinlerin antioksidan ve nitrik oksit seviyesini arttırdığı ve buna bağlı olarak ED'nin düzeldiği belirtilmektedir. Yine, statinlerin ED'ye neden olan kardiyovasküler hastalık ve paralizisi gibi benzer risk faktörlerini azalttığı gösterilmiştir. Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması (MMAS) yaşam tarzı değişikliklerinin ED'yi önlemede oldukça önemli olduğunu göstermiştir. Bu yaşam tarzı değişiklikleri IIEF skorlarında 2.4 - 3.1 puanlık artışlara neden olmaktadır. Bu metaanalizde araştırmacılar statinlerin vasküler patolojiyi düzelterek ya da testosteron seviyesini düzenleyerek etki ettiklerini speküle etmişlerdir.

### Çeviri

**Prof. Dr. Fikret Erdemir**

**Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı**

## Eretil disfonksiyonlu yaşlı erkeklerde günortası total testosteron seviyelerinin geçerliliği

Welliver RC, Wisner HJ, Brannigan RE, Feia K, Monga M, Köhler TS.  
J Urol 2014; 192: 165-169

Son güncel kılavuzlarda, androjen eksikliği bulguları olan erkeklerde sabah ölçülen total testosteron değerinin önemi üzerinde durulmuştur. Ölçülmesi gereken optimal zaman olarak sabah saat 8 ile 11 arası önerilmektedir.

Ortalama 60 yaş erkekleri içeren geniş katımlı bir çalışmada, total testosteron değerinin saat 14'ten itibaren azaldığı gözlenmiş, öncesinde ise diurnal değişiklikler açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca 40 yaş itibarıyla, testosteron değerinde yıllık %1 oranında bir azalma görülmeye başlamaktadır.

Bu çalışmada, erkeklerde total testosteronun sirkadyan ritmini değerlendirmek amaçlanmış, bunun için de gün ortası en iyi değerlendirme zamanı olarak sabah 08 ile 11 saatleri arası olduğu savunulmuştur. Çalışmada eretil disfonksiyonu olan 2569 hasta rastgele çalışmaya alınmış ve hastalar yaş dağılımına göre 45 yaş altı ve 45 yaş üstü olarak ikiye ayrılmıştır. Bakılan testosteron değerleri ise bir grupta sabah saat 07 ile 09 arasında, diğerinde ise 09 ile öğleden sonra saat 14 arasında alınmıştır. Kırk beş yaş üstü eretil disfonksiyonu olan grupta ise, saat 07 ile 14 arasında ve 14'ten sonra alınan değerler ayrıca kıyaslanmıştır. Saat 14'ten önce alınan değerlerde herhangi bir zamanda bakılan testosteron değerinde sirkadyan ritim açısından anlamlı bir fark bulunamamış, diğer taraftan 45 yaş altı eretil disfonksiyonu olan erkeklerde sabah saat 09'dan sonra total testosteron düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Kırk beş yaş altı erkeklerde günün erken saatlerinde daha yüksek total testosteron değerleri saptanmıştır.

Farklı yaş grupları irdelendiğinde, 40 yaş altında total testosteron 207, 40-44 yaş arasında 149, 70-74 yaş arası grupta ise 34 ng/dl olarak saptanmıştır. Kırk beş yaş üstü bir grupta ise, saat 14'ten önce 2462 hastada bakılan ortalama değer, saat 14'ten sonra 100 hastada bakılan değerden daha yüksek bulunmuştur (428'e kar-

şılık 387). Ayrıca çalışmanın başka bir kolunda 653 hastada LH değerlerine de bakılmış ve bunların 15'inde LH değerleri düşük saptanmıştır. Bu 15 hastanın ise 6'sında total testosteron değeri 50-1000 ng/dl arasında; 3'ünde 50'den daha az; 3'ünde ise 1000 ng/dl'den daha fazladır. Bu gruptakilerden total testosteron değeri 50-1000 ng/dl arasında olan 6 hastaya hormonal manipulasyon ihtiyacı oluşmuştur.

Bu çalışma göstermektedir ki yaşlanma ile birlikte testosteron düzeyinde ılımlı bir azalma başlamakta, Leydig hücrelerinin aktivitesinde ve sayısında multifaktoriyel sebeplerle değişiklikler olmakta, tüm bunlar hipotalamus-hipofiz-testis aksını olumsuz yönde etkilemekte, dolayısıyla da ileri yaşla beraber testosteronun günlük diurnal değişimlerinde ve sirkadyan ritminde bariz bir azalma olmaktadır.

Eretil disfonksiyon, libido kaybı, depresyon, letarji, osteoporoz, kas gücü kaybı gibi hipogonadal bulguları olan hastalarda rutin olarak total testosteron bakılmalı, düşük çıkan değerlerde tekrar bakılarak doğrulama yapılmalıdır. En ideal olan çalışma, aynı günde aynı insandan farklı saatlerde bakılan testosteron seviyelerinin mukayese sonucunda, alınması gereken ideal zamanı hesaplamaktır. Bunu yapabilmek de her zaman mümkün olamamakta, zaman ve maliyet gerektiren bir çalışma olmaktadır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, eretil disfonksiyonu olan 45 yaş altı erkeklerde sabah saat 9'dan sonra çalışılan testosteron değerlerinde belirgin bir azalmanın olduğu; 45 yaş üstü erkeklerde ise saat 7 ile 14 arasında herhangi bir zaman diliminde bu değerlerin anlamlı bir fark oluşturmadan bakılabildiğidir.

### Çeviri

**Uzm. Dr. Okan Baş, Dr. İsmail Selvi**

**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Yüzde 2 testosteron jel vücut kitle indeksinden bağımsız düşük testosteron seviyesi olan erkeklerde testosteron seviyesini normal konsantrasyona getirebilmektedir

Dobs A, Norwood P, Potts S, Gould E, Chitra S.  
J Sex Med 2014; 11: 857-864

Erkek hipogonadizmi serum testosteron seviyesinin düşüklüğü ve azalmış libido, erektil disfonksiyon, artmış vücut yağ oranı, çabuk yorulma ve anemi gibi bulgu ve belirtilerle karakterize bir klinik sendromdur. Uzun yıllardan beri hipogonadizm testosteron replasman tedavisi (TRT) ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir.

Vücut ağırlığının testosteron seviyesi üzerine olan etkisi meta-analizlerde incelendiğinde, kilo vermenin testosteron seviyesinin artırılmasında farmakolojik müdahale dışı en iyi yöntem olduğu ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada düşük testosteron düzeyli erkeklerde %2 testosteron jel tedavisi ile TRT doz ihtiyacı, 90 gün sonunda maksimum testosteron konsantrasyonu ve yan etkilerin belirlenmesi ve bunların vücut kitle indeksine (VKİ) göre sınıflandırılması amaçlandı.

Serum testosteron düzeyi 250 ng/dL'den az ya da 1 hafta arayla ölçülen iki serum testosteron düzeyi 300 ng/dL'den az olan 18-75 yaş arası 149 hasta değerlendirildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri; VKİ 22-35 kg/m<sup>2</sup> arasında olması, bazal hücre karsinom dışında malignite olmaması, renal ve/veya karaciğer yetmezliği olmaması, kardiyak hastalığın eşlik etmemesi ve prostat patolojisinin bulunmamasıydı.

Hastalar 90 gün boyunca günde bir kez uyuk iç yan kırsımlarına temizlenmiş cilt alanına % 2 testosteron jel uyguladı. Hastaların tümü tedaviye günlük 40 mg testosteron dozuyla başladı. 14, 35 ve 60. günlerdeki serum testosteron düzeylerine göre doz ayarlaması yapıldı.

Çalışmayı tamamlayan ve verileri değerlendirilebilen 129 hasta VKİ'lerine göre; Grup 1 (VKİ ≤29,1 kg/m<sup>2</sup>), Grup 2 (VKİ: 29,2-32,4 kg/m<sup>2</sup>) ve Grup 3 (VKİ >32,4 kg/m<sup>2</sup>) olarak 3 gruba ayrıldı. Grupların ortalama VKİ'leri sırasıyla 26,8, 30,8 ve 34,4 kg/m<sup>2</sup> idi. Çalışmanın sonunda hastaların kilo ve VKİ'lerinde klinik anlamlı değişiklik gözlenmedi. Çalışmanın 90. gününde 0. ve 24. saatte ölçülen ortalama serum testosteron düzeyi (Cort) ve maksimal (Cmax) se-

rum testosteron düzeyleri VKİ'leri ile birlikte değerlendirildi. Tedavinin 35. gününde Grup 1,2,3'de Cort seviyelerine sırasıyla hastaların %83,3, %71,4, %73,8'inde ulaşıldı. Doksanıncı gün sonunda ise Cort düzeyine ulaşılan hasta oranı sırasıyla %79,1, %79,5 ve %73,8 idi. Primer amaç olan hastaların %75'inden fazlasında Cort seviyelerine ulaşma Grup 1 ve 2'de elde edildi. Tüm gruplarda 35 ve 90. günlerde hastaların %90'ından fazlasında Cmax seviyelerine ulaşıldı.

Hastaların testosteron ortalama dozu Grup 1,2,3'de sırasıyla 43,8, 44,2 ve 47,3 mg idi. Tedavinin 35. gününden itibaren gereken günlük doz miktarı VKİ artışına bağlıydı. Grup 3'te günlük ortalama doz artışı Grup 1 ve Grup 2'ye oranla anlamlı derecede yüksek idi. Ortalama günlük doz gereksinimindeki en fazla artış 3,5 mg ile Grup 1 ve 3'te idi.

Çalışmanın sonucunda VKİ 32,4 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olan hastaların %75'inden fazlasında, 32,4 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olanların %73,8'inde fizyolojik serum testosteron seviyelerine ulaşıldı. Her ne kadar grupların bazal serum testosteron seviyeleri birbirine yakın olsa da tedavi sonunda fizyolojik konsantrasyona ulaşmak için VKİ 32,4 kg/m<sup>2</sup>'nin üstünde olan hastalarda günlük ortalama doz artırımını anlamlı bir şekilde daha fazlaydı.

Yapılan çalışmalarda obez erkeklerde artan aromataz aktivitesiyle androstenedionun östrojene dönüşümünün arttığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak VKİ yüksek erkeklerde serum testosteron seviyeleri düşüktür. Obez bireylerde leptin hormonunun hipotalamo-hipofizer aksı inhibe ederek de hipogonadizme yol açtığı düşünülmektedir.

Güvenlik profili incelendiğinde %2 testojel tedavisi alan gruplar arasında yan etki açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Bu araştırma sonucunda hipogonadizmi olan erkeklerde VKİ'den bağımsız olarak günlük %2 testosteron jel uygulanması, hastaların büyük çoğunluğunda (%73) serum



testosteron seviyelerini yükseltmiştir. Ancak obez ve kilo-  
lu hastalarda yeterli serum düzeylerine ulaşmak için doz  
artırımı gerektiği gösterilmiştir.

**Çeviri**

**Dr. Ufuk Yavuz, Dr. Murat Üstüner**

**Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı**

## Testosteron tedavisi altındaki erkeklerde yüksek östradiol seviyesi artmış libido ile ilişkilidir

Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Lipshultz LI.  
Eur Urol 2014; 65: 1224-1225

Testosteron her zaman erkek hormonu, östradiol ise bayan hormonu olarak ifade edilmiştir. Geleneksel testosteron destek tedavisi, artmış testosteron seviyesi azalmış östradiol seviyesini hedefler. Finkelstein'in son yayınında östradiolün erkek seksüel fonksiyonun düzenlenmesinde testosteron destek tedavisinde önemli bir role sahip olduğu yönündedir. Bu yayında ciddi libido kaybında, azalmış serum östradiol seviyesi izlenmiştir. Östradiol erkek seksüel fonksiyonunda önemli bir role sahiptir. Aynı ayrı testosteron ve östradiolün erkek seksüel fonksiyonu üzerine etkisi tartışmalıdır. Bu çalışma serum testosteron seviyesi, östradiol seviyesi, libido arasındaki ilişkiyi testosteron destek tedavisindeki hipogonadizmli (testosteron < 300ng/ml ve ADAM (yaşlanan erkekte androjen düşmesi) soru çizelgesinde 3 ve üzeri sorunu olan) hastalarda araştırmaktır.

Testosteron destek tedavisindeki 423 hasta libido düzeyi 1- çok kötü 5- iyi olarak sınıflanmış. Östradiol seviyesi 0.5-5 ng/ml düşük, >5 ng/ml yüksek olarak tanımlanmış. Testosteron da <300 ng/ml düşük, >300ng/ml yüksek olarak değerlendirilmiştir. Aynı gün hastalardan LH, FSH,

SHBG ve testosteron bakılmıştır.

Testosteron seviyesi >300 ng/ml olanlar, <300 ng/ml olanlara göre daha yüksek libido seviyesine sahip izlenmiştir. Östradiol seviyesi >5 ng/ml olanlarda, <5ng/ml olanlara göre daha iyi libido seviyesi izlenmiştir. Erkeklerin %60.4 ünde >300 ng/ml testosteron ve >5ng/ml östradiol ile, %30.3'ünde <300 ng/ml testosteron seviyesi ve <5 ng/ml östradiol ile olan grupla karşılaştırıldığında 4 veya 5 puan daha iyi libido seviyesi izlenmiştir.

Hastalarda libido ile yaş, FSH, LH, testosteron ve östradiol arasında ilişki analizi yapılmış. Sonuçta, sadece >5ng/ml östradiol ile artmış libido arasında ilişki izlenmiştir.

Östrojen grubunda karşılaştırma grubu olmaması ve testosteron grubunda sayı azlığı önemli eksikliklerdir.

Artmış östradiol seviyesi ile libido artışı arasında testosteron destek tedavisi alan hastalarda libido artışına etkisi olduğu izlenmiştir.

### Çeviri

**Prof. Dr. Halil Başar, Dr. Serhat Özgün**

**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Hemospermi: 165 hastada uzun dönemli sonuçlar

Zargooshi J, Nourizad S, Vaziri S, et al.

Int J Impot Res 2013; 26: 83-86

Hemospermi (hematospermi) semen içinde kan varlığıdır. Çeşitli ülkelerde bildirilen deneyim hemosperminin nadiren anlamlı ürolojik patoloji ile ilişkili olduğunu göstermektedir. 1997-2012 yılları arasında 165 hasta hemospermi yakınması ile başvurmuş. Hastaların tüm klinik ve laboratuvar verileri elektronik bilgi depolama ve geri çağırma sistemi olan UNESCO veri tabanı yönetim sistemi CDS/ISIS'e yüklenmiş. Anamnez, parmakla rektal muayeneyi de içeren fizik muayene yapılmış. İdrar tahlili, idrar kültürü, serum PSA, AFP, hCG, koagülasyon parametreleri, semen analizi, tam kan sayımı, periferik yayma, prostatın tranzisyonel hücreli karsinomunu dışlamak için idrar sitolojisi, ve tüberküloz için idrar yayması ve kültürü yapılmış. Ayrıca skrotal ve transabdominal ultrasonografi ile hastalar değerlendirilmiştir. Tetkiklerde özellik saptanmayanlara ampirik tedaviler verilmiş (florokinolon + nonsteroidal anti inflamatuvar (NSAI)).

Ortalama takip süresi 83 ay (2-171), ortalama yaş 38 (18-76). 165 hastanın 106'sı (%64.2) 40 yaş ve üzerinde. Hemospermi atağı sayısı açısından bakıldığında 18 hasta iki, 2 hasta üç ve 1 hasta dört vizitte hemospermi ile başvurmuş. Kalan 144 hastada tek vizitte hemospermi varmış. 8 hasta takipten çıkmış. Kalan 157 hastanın florokinolon (siprofloksasin) + NSAI ile yapılan ampirik tedavisinde hemospermi 149 hastada ikinci vizitte kaybolmuş ve tekrarlamamış. Sekiz hastada ise hemospermi en az iki vizitte devam etmiş. Bu 8 hastanın 6'sında hemospermi; dirençli çıkmış ve sıkça tekrar etmiş ya da yüksek hacimli hemospermi imiş. Bu hastalarda hemospermiye yol açan sebepler ortaya konulmuş. Bir hastada üriner tüberküloz, bir hastada mesane tümörü ve üç hastada ise verumontanumda biyopsi ile kanıtlanan papiller lezyonlar saptanmış.

Bir hastada taşların yol açtığı parsiyel ejakülasyon kanalı obstrüksiyonu tanısı konulmuş. Tüm bu patolojiler genç hastalarda bulunmuş (<32 yaş). Hemospermi ile başvuran olguların çoğu selim kökenlidir. Hemospermilerin olgularının genelde iyatrojenik, inflamatuvar ve enfeksiyöz patolojilere bağlı olarak oluştuğu bildirilmektedir. Kırk yaşından küçük hastalarda ürogenital traktustaki enfeksiyöz bir etkenin en sık etiyolojik faktör olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, enfeksiyöz bir etiyolojiyi destekleyen bir sonuç ortaya konulamamıştır. Değerlendirme ve tedavi süresini belirleyen üç ana faktörün; hastanın yaşı, hemosperminin süresi ve rekürrensi, ve eşlik eden hematüri varlığı olduğu ifade edilmektedir. Burada sunulan çalışmanın bulgularına göre; tekrarlamayan, sebat edici olmayan, düşük hacimli hemospermi için tanısız değerlendirme gerekmediği, hemosperminin kendini sınırlayan bir durum olduğu ve medikal tedavi gerekmediğini vurgulanmıştır. Ayrıca, ileri yaşın hemospermi oluşumu açısından bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir. Tanısız değerlendirmenin sadece sebat eden, yüksek hacimli ya da tekrarlayan hemospermi'de gerekli olduğu ileri sürülmüş. Sonuç olarak, hemosperminin tekrarlama oranının düşük olduğu ve etiyolojisinde ciddi hastalık insidansının da ihmal edilebilir düzeyde olduğu belirtilerek transabdominal ultrasonografinin hemospermi değerlendirmesi için yeterli olduğu ve transrektal ultrasonografiye veya MRI'ya gereksinim olmadığı ileri sürülmüştür.

### Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Can Benlioğlu<sup>1</sup>, Prof. Dr. Sefa Resim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

## Çocuklarda pelvik fraktüre bağlı üretral yaralanma sonrası erektil disfonksiyon (ED) riskini tahmin etme

Koraitim MM.

J Urol 2014; 192: 519-523

Eretil disfonksiyon (ED), pelvik fraktür sonrası üretral yaralanma durumlarında %19-72 oranında görülen yaygın bir komplikasyondur. Hemen hemen mevcut tüm yayınlanmış çalışmalar postpubertal hastalarla ilişkilidir. 1975'den bu yana, tedavi olarak üretroplasti daha yaygın olarak yapılmakta, ancak bu hastaların bir kısmı ergin yaşa ulaşınca, evlenme çağında, cinsel sorunlarla yeniden başvurmak zorunda kalmıştır. Bu nedenle, bu çalışmada bu tür durumlarda ED'ye yol açan nedenler ve ilişkili risk faktörleri tanımlanmaya çalışılmıştır.

Bu amaçla 1980 ile 2010 yılları arasında pelvik fraktüre bağlı üretral yaralanma onarımı yapılan 3-28 yaş grubundan toplamda 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 28'inde ED mevcuttu. On üç yaş üzerinde olanlara IIEF (Uluslararası Eretil Disfonksiyon İndeksi) uygulanarak, travmayı takip eden dönemde erektil fonksiyon durumu belirlenmeye çalışıldı. ED olanlara penil duplex ultrasonografi (USG) yapıldı. Pelvik fraktür paterni, pubik diastaz,

prostatik yer değişimi ve üretral boşluk uzunluğu olmak üzere başlıca 4 değişken incelendi. Bunlar arasında üretral boşluk uzunluğu 2.5 cm üzeri olması ve prostatın laterale yer değişiminin olmasının riski daha çok artırdığı saptandı. Yapılan duplex USG'de ED nedeni olarak 19 hastada (%76) arteriyel, 2 hastada (%8) arteriovenöz, 4 hastada (%16) ise nörojenik kaynaklı patoloji saptandı.

Sonuç olarak pelvik fraktüre bağlı üretral hasarı olan her 2 çocuktan 1'inin pubertede ED gelişme riski mevcut kabul edilmektedir. Özellikle de uzun üretral boşluk ve/veya lateral prostatik yer değişimi durumlarında bu risk belirgin olarak daha fazla artmaktadır. ED nedeni olarak da en yaygın gözlenen durum öncelikli olarak arteriojenik, daha az olarak ise nörojenik nedenlerdir.

### Çeviri

**Uzm. Dr. Fatih Hızlı, Dr. İsmail Selvi**

**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Valproik asit kavernoza sinir hasarı oluşturulmuş ratlarda erektil disfonksiyon ve penil fibrozisi önlemektedir

Hannan JL, Kutlu O, Stopak BL, et al.

J Sex Med 2014 Mar 18. (Epub ahead of print)

Lokalize prostat kanserine bağlı olarak radikal prostatektomi operasyonu geçiren hastalarda erektil disfonksiyon (ED) görülebilmektedir. Sinir koruyucu radikal prostatektomi sırasında traksiyona bağlı oluşan hasar ve penisi innerve eden otonomik fiberlerin çevresindeki lokal inflamatuvar değişikliklerin etkisine bağlı olarak ED oluşabilir. Radikal prostatektomi sonrası peniste meydana gelen patolojik değişiklikler düz kas oranı ve endotelial hücre içeriğinin azalması ile kavernoza dokularda artan fibrozis olarak bilinmektedir. Transforming Growth Faktör (TGF $\beta$ ) ve diğer sitokinler fibrozis patolojisinde rol oynamaktadır. Artmış histon deasetilaz enzim aktivitesinin (HDAC) kronik hastalıklardaki fibrozis gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. HDAC aktivasyonu inflamasyon, hücre proliferasyonu ve fibrozisi kontrol eder ve bunu böbrek, kalp ve akciğer dahil olmak üzere değişik organlarda lizin rezidülerinden asetil grupların alımını kataliz ederek yapar. Valproik asit (VPA) nonspesifik HDAC inhibitörü olup sıklıkla antikonvülzan amaçlı ya da kişinin ruhsal stabilizasyonunu sağlamak için kullanılmaktadır. Son zamanlarda hipertansif ya da myokard iskemisi oluşturulan hayvan modellerinde VPA-ilişkili HDAC inhibisyonunun inflamasyon, düz kas hipertrofisi ve TGF- $\beta$  tarafından indüklenen fibrozisi önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, VPA kullanılarak HDAC inhibisyonunun kavernoza sinir hasarı oluşturularak ED yapılan ratlardaki farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Buna göre, VPA ilişkili HDAC inhibisyonunun penil fibrozisi önleyeceği ve nörojenik stimulusa karşı penil hemodinamiyi koruyacağı ileri sürülmüştür.

Deneysel çalışmada 8-10 haftalık Erkek Sprague-Dawley ratlar sham grubu (Grup 1), 14 gün (Grup 2) ve 30 gün (Grup 3) iki taraflı kavernoza sinir hasarı oluşturulan grup ile iki taraflı sinir hasarı oluşturulup 14 gün boyunca VPA verilenler (Grup 4) ve iki taraflı sinir hasarı oluşturulup 30 gün boyunca VPA verilenler (Grup 5) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Kavernoza sinir hasarı oluşturulan tedavisiz gruplarda voltaj bağımlı intrakavernoza basınç-

ta anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Penil HDAC3 ve HDAC4 ile fibronektin iki taraflı sinir hasarı oluşturulan 14 günlük ratlarda artmıştır. İki taraflı sinir hasarı sonrası TGF- $\beta$  seviyelerinde hafif bir artış saptanmıştır. Histolojik analizlerde de kavernoza sinir hasarı sonrası fibrozisin arttığı gösterilmiştir. VPA tedavisi sonrası korporal fibrozis, penil HDAC3 ve HDAC4 ile fibronektin protein ekspresyonları azalmıştır ( $p < 0.05$ ). Penil alfa-SMA (düz kas) seviyeleri ise gruplarda değişiklik göstermemiştir. VPA ile tedavi edilen ratlarda erektil cevabın arttığı gösterilmiştir. HDAC'nin üreteral hastalık ve myokard iskemisi gibi çeşitli hastalıklardaki fibrotik süreçte yer aldığı, HDAC inhibitörü trikostatın verilmesiyle fibroblast aktivasyonunun inhibe edildiği ve fibronektin ile alfa-SMA'nın ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmada VPA, HDAC3 ve HDAC4 seviyelerini kavernoza sinir hasarı oluşturulan ratlarda sham grubu seviyelerine yaklaştırmıştır. HDAC inhibisyonunun santral sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıklarında koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir. VPA'nın rat Schwann hücrelerinin myelinizasyonu ve proliferasyonu ile siyatik sinir rejenerasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da araştırmacılar VPA'nın kavernoza sinirlerde benzer etkiyi yapmış olabileceğini belirtmektedirler. Sonuçta, bu çalışmanın bulguları erken dönemde VPA kullanımının penil morfoloji ve erektil fonksiyonu ratlarda potansiyel olarak koruduğunu gösterdiği için pratikte kullanılabilir. HDAC inhibisyonunun aynı zamanda prostat kanseri de dahil olmak üzere kanser tedavisinde de umut verici olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle VPA prostat kanseri nedeniyle yapılan radikal prostatektomi operasyonları sonrası ED'dan korumak için önerilebilir.

### Çeviri

**Prof. Dr. Fikret Erdemir**

**Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı**

# Erkek ratlarda bulbospongiöz kas içine botulinum-A toksini enjeksiyonunun ejakülasyon üzerindeki etkisi

Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF, et al.  
J Sex Med 2014; 11: 1657-1663

Yaşam boyu prematür ejakülasyon (PE) her zaman veya hemen her zaman vajinal penetrasyonun 1. dakikasından önce ejakülasyonun olması; vajinal penetrasyonların tüm veya tama yakınında ejakülasyonu geciktirmede yetersizlik; ve stres, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel yakınlaşmadan kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçlar ile karakterize bir erkek cinsel fonksiyon bozukluğudur.

Yaşam boyu PE'nin nörobiyolojik temeli olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle hastalığın tedavisinde medikal alternatifler tercih edilmektedir. Son kılavuzlar yaşam boyu PE tedavisinde lokal anestetik kremler, günlük veya isteğe bağlı selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullanımını önermektedir. Lokal anestetik kremler yaşam boyu PE tedavisinde ilk tercih edilen ürünler olmasına rağmen, yan etkileri (penil hipoestezi, vajinal uyuşma, penil/vajinal dermatit) ve uygulama zorluğu nedeniyle hastalar tarafından kullanılmamaktadır. SSRI tedavisi ise uykusuzluk, yorgunluk, bulantı, kabızlık, azalmış libido, anorgazmi, erektil disfonksiyon ve erkek infertilitesi gibi yan etkilere neden olabilir. Tüm bu olumsuzluklar nedeniyle Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı bir PE tedavisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte kısa etkili bir SSRI olan dapoksetin, dünya çapında 50'den fazla ülkede PE tedavisi için onaylanmıştır.

Ejakülasyon, emisyon ve ekspülsiyon aşamalarından oluşan bir spinal kord refleksidir. Bulbospongiöz kasın hem insanda hem de kemirgenlerde ejakülasyon refleksinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ekspülsiyon aşamasında, bulbospongiöz ve iskiokavernöz kasların ritmik kasılmaları sayesinde semen, bulber ve penil üretra yoluyla dışarıya doğru itilmektedir.

Botulinum-A toksini sinir uçlarından selektif olarak asetilkolin salımını engelleyici rol oynar ve kas içine enjekte edildiğinde sinir iletimini engeller. Yazarların bu çalışmadaki amacı, nörojenik detrüssör aşırı aktivitesi, detrüssör sifinkter dissinerjisi ve kronik prostatik ağrı gibi ürolojik endikasyonlarda kullanılan botulinum-A toksinini bulbospon-

giöz kas içine enjekte ederek, bu uygulamanın cinsel aktif erkek farelerde ejakülasyon süresi üzerindeki etkisini araştırmaktır. Bu amaçla Long-Evans türü 33 erkek rat, 4 adet reseptif dişi rat ile 1 hafta süreyle 4 kez birleştirilmiş ve ratların cinsel davranışları eğitimli gözlemciler tarafından kaydedilmiştir. Son cinsel ilişkiyi takip eden günde erkek ratlar 3 gruba ayrılarak, hafif anestezi altında bulbospongiöz kas içine bilateral olarak, perkütan yolla enjeksiyonlar yapılmıştır. Plasebo grubundaki ratlara 0,1 ml serum fizyolojik (SF) enjekte edilirken; düşük doz grubuna 0,5 U botulinum-A toksini, yüksek doz grubuna ise 1 U botulinum-A toksini aynı miktar SF içinde enjekte edilmiştir. Tedaviden 2 gün sonra cinsel davranışlar yeniden 1 hafta içinde 4 kez değerlendirilmiş ve ratların boşalma süreleri kaydedilmiştir.

Tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında, SF enjeksiyonu ejakülasyon süresinde herhangi bir değişikliğe neden olmazken ( $347,5 \pm 166,3$  sn ve  $401,7 \pm 248,8$  sn;  $p=0,248$ ), 0,5 ve 1 U botulinum-A toksini enjekte edilen ratlarda ejakülasyon süresi belirgin biçimde uzamıştır (sırasıyla  $314,6 \pm 193,1$  sn ve  $507,6 \pm 277,8$  sn;  $p=0,021$  /  $264,4 \pm 129,1$  sn ve  $598,2 \pm 352,5$  sn;  $p=0,008$ ).

Bu bulgular ışığında yazarlar; bulbospongiöz kas içine botulinum-A toksini enjeksiyonunun erkek ratlarda vajinal penetrasyon ve ejakülasyonu etkilemeden ejakülasyon süresini uzatmada güvenli ve etkili bir metot olabileceği sonucuna varmışlardır. Botulinum toksini-A enjeksiyonu ile gözlenen uzun süreli sinirsel bloğunun, yaşam boyu PE hastalarında ejakülasyon süresini uzatabileceği gösterilmiştir. Böylesi bir tedavinin dezavantajı ise, periyodik olarak perineal enjeksiyonlara ihtiyaç duyulması ve botulinum-A toksini ile bulbospongiöz kas kasılmalarının inhibe edilmesinin geçici ejakülasyon kaybına yol açma olasılığıdır. Bu nedenle, yaşam boyu PE tedavisinde optimum doz titrasyonu için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Çeviri

**Op. Dr. Murat Tüken, Doç. Dr. Ege Can Şerefoglu**  
**Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul**

## Tip 2 diyabetes mellituslu ratlarda erektil işlev için androjen replasman tedavisinin nitrik oksitle ilişkili ve inflamatuvar faktörlerle değerlendirilmesi

Kataoka T, Hotta Y, Maeda Y, Kimura K.

J Sex Med 2014; 11: 920-929

Tip 2 diyabetes mellitus bir halk sağlığı sorunudur ve erektil disfonksiyon için risk faktörüdür. Tip 2 diyabetes mellitus androjen eksikliği ile de birliktedir. Eretil disfonksiyonlu, obez ve tip 2 diyabetes mellituslu hayvan modellerinde androjen replasmanı tedavisinin (ART) yararı konusunda çok az kanıt vardır. Tip 2 diyabetes mellitusa bağlı erektil disfonksiyonda ART'nin etkisininin altta yatan mekanizması net değildir. Bundan dolayı bu çalışmada obez ve tip 2 diyabetes mellituslu hayvanlarda ART'nin erektil disfonksiyona etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada obezite, tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik bozukluk olan "Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty" (OLETF) ratları ve "Long-Evans Tokushima Otsuka" (LETO) ratları kullanıldı. Ratlar, LETO (n=16), OLETF (n=17) ve androjen replasman tedavisi (ART) (n=14) olmak üzere üç gruba ayrıldı. ART grubunda, OLETF ratları 5 hafta subkütan testosteron propionat (3 mg/kg/gün) ile tedavi edildiler. LETO ve OLETF ratlarına ise sadece etken madde içermeyen taşıyıcı verildi.

Çalışmanın sonunda biyo yararlanılabilir testosteron, kan şekeri, Hemogloblin A1c (HbA1c), total kolesterol, trigliserid ve asimetrik dimetilarjinin (nitrik oksid sentataz inhibitörü) tayini yapıldı. Eretil işlev, kavernozaal sinirin elektriksel uyarımı sonrası intrakavernozaal basıncın (İKB) ortalama arteriyel basınca (OAB) oranı ölçülerek ve korpus kavernozaal endotelial işlevi, izometrik gerilme çalışması (asetil kolin ve sodyum nitroprussid) ile değerlendirildi. Endotelial nitrik oksid sentataz (eNOS), indüklenebilir nitrik oksid sentetaz (iNOS), gliseraldehid-3 fosfat dehidrogenaz, sirtuin-1 (Sirt-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) mRNA sunumları polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak saptandı. Korpus kavernozaal histolojik değerlendirilmesi (düz kas ve kollajen miktarı) Masson's trikrom boyanması ile yapıldı.

OLETF grubunun vucut ağırlığı, kan şekeri, HbA1c ve total kolesterol seviyeleri LETO grubundan yüksek; penis ağırlığı, testis ağırlığı, biyo yararlanılabilir testosteron seviyeleri ise düşüktü. ART'nin vucut ağırlığı ve kan şekeri üzerine etkisi bulunamadı. Ancak HbA1c ve total kolesterol seviyelerini düşürdü, biyo yararlanılabilir testosteron seviyelerini ve penis ağırlığını artırdı.

OLETF grubunda, İKB LETO grubundan düşüktü. Testosteron tedavisi ART grubunda İKB'ı artırmıştı. İKB/OAB oranı OLETF grubunda LETO grubundan düşüktü ( $p<0.01$ ). Ayrıca İKB/OAB oranı ART grubunda OLETF grubundan yüksekti ( $p<0.01$ ). Asetilkoline yanıt OLETF grubunda LETO grubundan zayıftı ( $p<0.01$ ). ART grubunda OLETF grubundan güçlüydü ( $p<0.01$ ). SNP'ye yanıt ise sadece yüksek dozda OLETF grubunda LETO grubundan zayıf ( $p<0.01$ ) ve ART grubunda OLETF grubundan güçlüydü ( $p<0.01$ ). Düz kas/kollajen oranı, OLETF grubunda LETO grubundan düşüktü ( $p<0.05$ ). Bu oran ART grubunda OLETF grubundan yüksekti ( $p<0.01$ ). OLETF grubunda eNOS ( $p<0.07$ ) ve Sirt-1 ( $p<0.05$ ) mRNA sunumu azalmış ve iNOS, IL-6 ve TNF- $\alpha$  mRNA sunumu artmıştı ( $p<0.05$ ). ART grubunda, eNOS ve Sirt 1 mRNA sunumu artmış ( $p<0.05$ ); iNOS, IL-6 ve TNF- $\alpha$  mRNA sunumu azalmıştı ( $p<0.05$ ). OLETF grubunda, asimetrik dimetilarjinin seviyesi LETO ve ART gruplarından yüksekti ( $p<0.05$ ).

ART obez, tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik bozukluğu olan ratlarda inflamasyonu baskılamış ve endotelial ve erektil işlevleri iyileştirmiştir. ART, tip 2 diyabetes mellitusa bağlı erektil disfonksiyonda potansiyel erektil disfonksiyon tedavi metodu olarak düşünülebilir.

### Çeviri

**Doç. Dr. Fatih Tarhan**

**Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği**

# Rat modelinde kalsiyum kanal blokörü ve anjiyotensin 2 reseptör blokörünün hipertansiyon ilişkili erektil disfonksiyon üzerine etkisi

Shimizu S, Tsounapi P, Honda M, et al.  
Biomed Res 2014; 35: 215-21

Vasküler erektil disfonksiyon (ED) gelişiminde de en önemli risk faktörlerinden biri olan hipertansiyon vasküler yapıları etkileyip patolojik değişiklikler yaparak kan akımını azaltabilir. ED, hipertansif olgularda normotansif olgulara göre daha fazla görülmektedir. ED'nin derecesi hipertansiyonun süresine bağlıdır. Klinik çalışmalarda, normal popülasyonda %9.6 olan ED'nin hipertansif olgularda %30 olduğu anlaşılmaktadır. Hipertansiyon ilişkili ED'de antihipertansif tedaviler kan akımını düşürmek ve kavernoza dokuyu korumak için gereklidir.

Klinik çalışmalarda eski antihipertansiflerden olan diüretikler ve betaadrenoreseptör blokörlerin ED üzerine olumsuz etkileri olduğu görülmüştür. Öte yandan, yeni jenerasyon ilaçlar nötral ya da olumlu etki oluşturmaktadır. Daha önceki çalışmalar anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) kan basıncı düşürülmesinin ötesinde yararlı olduğunu göstermiştir. Buna göre, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAS) ED'de önemli role sahiptir. Anjiyotensin 2, RAA sisteminin aktif ürünü olup vazokonstriksiyon ve endotelial disfonksiyonu reaktif oksijen radikalleri ile eikozonoidleri arttırarak yapmaktadır. Anjiyotensin 2, peniste vasküler değişiklik ve hipertansiyon ilişkili olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. İlginç olarak, kavernoza plazma anjiyotensin 2 seviyelerinin ED'li olgularda kontrollere göre yüksek olduğu belirtilmektedir. Spontan hipertansif ratlar (SHR) hipertansiyon kaynaklı ED modelinde kullanılmışlardır. Olmesartan medoksomil, yeni ARB olup anjiyotensin reseptörleri için daha efektiftir. Sunulan bu çalışmada, ARB olmesartanın SHR'da hipertansiyon ilişkili ED'deki penil disfonksiyonun değerlendirilmesi araştırılmıştır. Ayrıca antihipertansif ilaçlardaki farklılığı saptamak için olmesartan ile kalsiyum kanal blokörü nifedipin SHR'da karşılaştırılmıştır.

Altı haftalık ratlar çalışmaya alınmışlardır. Kontrol grubu olarak %0.5 metilsellüloz ile beslenen ratlar alınmışlardır. Spontan hipertansif ratlar ise günde 1-3 mg /

kg oral olmesartan ile tedavi edilmişlerdir. Yine SHR'lar nifedipin 30 mg/kg ile oral olarak tedavi edilmişlerdir. Çalışmada 6 haftalık tedavinin sonunda kan basıncı ve kalp hızları anestezi uygulanmadan saptanmıştır. Çalışmanın sonunda ratlar sakrifiye edilmişlerdir. İzole penis dokuları organ banyoları için kullanılmıştır. Doku cGMP, malondialdehit (MDA) konsantrasyonları ile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve nöronal NOS mRNA'ların ekspresyonları değerlendirilmiştir. SHR'da çalışma süresinin sonunda vücut kitle indeksi, penis ağırlığı ve kalp hızı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Olmesartan ile tedavi edilen SHR'da bu parametreler değişmemiştir. Ancak nifedipin ile tedavi edilenlerde vücut kütlesi ile penis ağırlığı değişmemesine rağmen kontrol grubuna göre kalp hızı parsiyel olarak artmıştır. Kontrol grubuna göre SHR grubunda sistolik, ortalama ve diastolik basınçlar yüksek saptanmıştır. Nifedipin ve olmesartan tedavileri basınçları anlamlı olarak düşürmüştür. Penil dokularda nörepinefrin ile indüklenen kontraksiyon cevabı kontrollere göre SHR'da artmıştır. Olmesartan tedavisi SHR'lara göre hiperkontraktiliteyi azaltmıştır. Benzer etki nifedipinde de tespit edilmiştir. Nörepinefrin ile kontrakte hale getirilmiş yapılarda relaksasyon doza bağlı olarak saptanmıştır. Yüksek doz olmesartan ve nifedipin relaksasyonu arttırmıştır. Penil cGMP seviyeleri kontrol grubuna kıyasla SHR'da azalmıştır. Nifedipin ve olmesartan tedavisi sonrası cGMP konsantrasyonları SHR'lara kıyasla anlamlı olarak artmıştır. SHR grubunda MDA seviyesi penil dokuda kontrollere göre artmıştır. Yüksek doz olmesartan tedavisi SHR grubuna kıyasla MDA konsantrasyonlarını düzeltmiştir. Ancak, aynı etki nifedipinde görülmemiştir. Benzer şekilde eNOS ve nNOS SHR grubunda kontroller göre azalmış olup olmesartan eNOS ve nNOS mRNA seviyelerini arttırmıştır. Aynı etki nifedipinde görülmemiştir. Sunulan bu çalışmada, ilk kez olmesartanın penil dokular üzerine olan etkileri incelenmiş olup lokal olarak penis endotelial hü-



releri ile düz kaslarında üretilip sekrete edilen anjiyotensin 2'nin kavernozaal düz kaslarda hipertansiyon ilişkili ED'ye neden olması dolayısı ile ED'li hipertansif olgularda ilk sırada düşünülmesi gereken tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir.

**Çeviri**

**Prof. Dr. Fikret Erdemir**

**Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı**

# Erkek ratlarda kronik stres seksüel motivasyonu etkilemekte ve testiküler hücrelerde hasara yol açmaktadır

Hou G, Xiong W, Wang M, Chen X, Yuan T.  
J Sex Med 2014; 11: 653-663

Kronik stresin seksüel istek üzerine olan baskılayıcı etkisi uzun zamandan beri bilinmektedir. Geleneksel teori kronik stresin santral sinir sistemini etkilediği ve böylece seksüel istekte azalmaya yol açtığıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik stresin testis yapısını, sperm sayısını ve üreme fonksiyonunu olumsuz yönde etkilediği ve serum testosteron seviyesini azalttığı gösterilmiştir. Henüz bu etkinin altındaki biyolojik mekanizma özellikle hücresel seviyede tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada rat modeli kullanılarak kronik stresin erkek üreme sistemi üzerine olan yapısal değişiklikleri değerlendirildi. Bu amaçla 18 erişkin erkek ve 4 dişi Sprague Dowley cinsi rat kullanıldı. 16 erkek ratın 8'i kontrol gurubu diğer 8'i ise stres gurubu olarak ayrıldı. Kalan 2 erkek rat ise strese maruz bırakılmadı ve uyarıcı hayvan olarak ayrıldı. Stres gurubundakiler 35 gün boyunca sıvı kısıtlaması, yiyecek kısıtlaması, kuyruk klempleme uyarısı, ayağa elektrik şoku, soğuk suya batırma, ıslak yatak ve karanlık-aydınlık döngüsü ile her gün rastgele bir strese maruz bırakıldılar. Dişi ratların östrus döngüsü vajinal sekresyonları incelenerek tespit edildi. İçgüdüsel seksüel motivasyon testi daha önceki çalışmalarda tanımlanmış olan kafes içi alan davranış testi kullanılarak yapıldı. Davranış testinden bir gün sonra ratlar sakrifiye edilerek testis histolojileri ışık ve elektron mikroskopları ile incelendi.

Davranış testi sonuçlarında tercih skorları karşılaştırıldığında kontrol gurubunda östrus fazındaki dişiyi tercih oranı %71, diöstrus fazındaki dişiyi tercih oranı ise %58 (F(1,14): 14,79, p<0.01) olarak bulunmuşken stres gurubunda sırası ile %54 ve %58 olarak tespit edildi ve istatistiksel fark bulunmadı. Östrus fazındaki dişiyi tercih skorları karşılaştırıldığında stres gurubunda kontrol gurubuna göre önemli oranda düştüğü tespit edilmiştir (F(1,14): 24,33, p<0.001). Teşvik edici alanda geçirilen zamanlar incelendiğinde kontrol gurubunda erkek ratların; dişiler östrus fazında

iken geçirilen zaman diöstrus fazındakine göre istatistiksel olarak uzun bulunmuştur (F(1,14): 13,07, p<0.01). Stres gurubunda ise teşvik edici alanda geçirilen sürelerde dişi östrus fazına göre istatistiksel fark bulunmamıştır (F(1,14): 0,51, p>0.05).

Işık mikroskopu ile testis histolojisi incelemesinde kontrol gurubuna göre stres gurubunda seminifer tübül boyut ve şekilleri düzensiz, seminifer tübül bazal membranı aşırı ince, tübüller çevresinde yarıklar, germ hücrelerinde sayıca azalma, spermatogenik hücreler birbirinden kolayca ayrılmayacak morfolojide ve spermatogenik epitelin bazal kısmında vakuolleşme tespit edilmiştir. Stres gurubunda seminifer tübül çapı, seminifer tübül epitel kalınlığı ve germ hücre sayısı anlamlı oranda düşük bulunmuştur (p<0,01). Ayrıca kronik stresin Leydig hücre sayısı ve büyüklüğünü de negatif etkilediği izlenmiştir (p<0,01). Elektron mikroskopu ile histolojik incelemede stres gurubunda seminifer tübül bazal membranı buruşuk, düşük yoğunluklu ve düzensiz kalınlıkta tespit edilmiştir. Spermatogonia çekirdek ve sitoplazmaları arasında kontrol gurubundan farklı olarak vakuoller bulunmuştur. Spermatozoidlerin ise mitokondrileri şişmiş, endoplazmik retikulumları genişlemiş olarak izlenmiştir.

Sperm hücreleri ise düşük çekirdek yoğunluklu, endoplazmik retikulumları genişlemiş ve sitoplazmik vakuoller tespit edilmiştir. Ayrıca kuyrukları da farklılıklar göstermektedir.

Sonuç olarak, erkek ratlarda kronik stres östrus fazındaki dişilere olan isteği azaltmakta ve Leydig hücreleri ile seminifer tübüllerdeki spermatogenik hücrelere organik zarar vermektedir. Bu sonuçlar kronik streste gelişen azalmış seksüel motivasyon, mental problemden daha çok erkek üreme sisteminde meydana gelen hasar ve buna bağlı endokrin sinyallerin bozulması ve seksüel isteğin değişmesine bağlı gelişebilmektedir. Bu bulgular

ışığında stres bağımlı seksüel bozuklukların tedavisinde yeni bir yaklaşım ortaya konulması gerekliliği doğmaktadır.

**Çeviri**

**Dr. Seyfettin Çiftçi, Dr. Ufuk Yavuz**

**Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı**

## Konjenital adrenal hiperplazi ve erkek infertilitesi

Dr. Fatih Uruç, Prof. Dr. Ayhan Verit

Sağlık Bakanlığı, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kortikosteroid sentezinin oluşmasını engelleyen, bu nedenle de adrenal bezlerde hiperplaziye yol açan bir grup kalıtsal enzim eksikliğidir. Kortizol biosentez yolu ile ilgili 5 enzimden birinde (kolesterol yan zincir yıkım enzimi, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, 17-hidroksilaz, 21-hidroksilaz ve 11-hidroksilaz) oluşan bir defekt KAH oluşumundan sorumludur. KAH yeni doğan bebeklerde 1/10.000-16.000 arasındaki sıklıkta görülür (1). Yeni doğanda belirsiz üreme (Ambigus genitale) organlarının en sık nedeni KAH'dir (2). Dünyada en sık (282 yeni doğumda bir) güneybatı Alaska'da yaşayan Yupi eskimolarında görülmektedir (3).

Yukarıda sıralanan enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucunda kortizol üretiminde yetersizlik ve buna bağlı olarak da kortikotropin serbestleştirici hormon ve aderenokortikotropin hormon (ACTH) üretiminde artmış üretim olur (4). Özetle, yüksek ACTH seviyeleri adrenal hiperplaziye ve aşırı androjen üretimi ile sonuçlanır. Bu aşırı üretim de doğum sonrası virilizasyon, hızlı büyüme, pubik

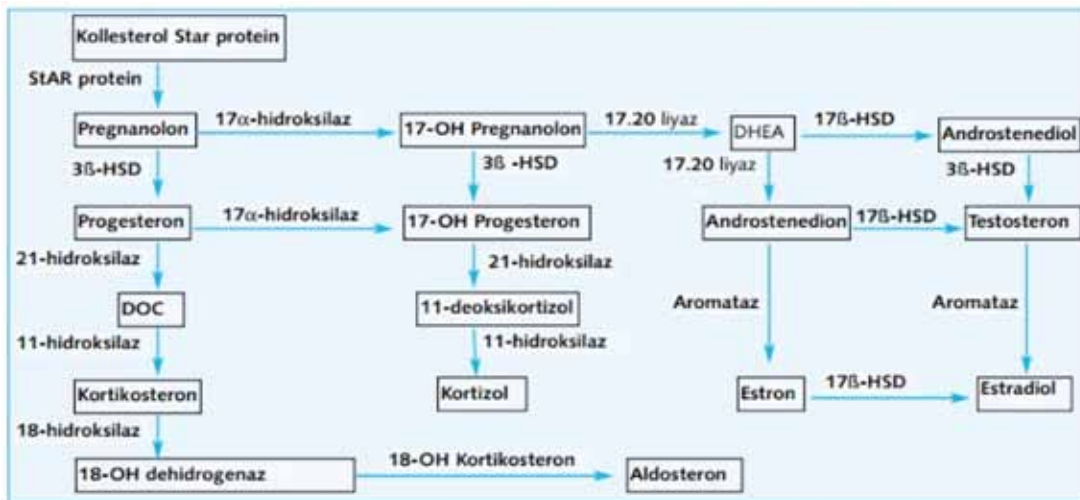
kılların erken görülmesi, epifizlerin erken kapanması ve kısa erişkin boyu gibi bulgulara neden olmaktadır (Tablo 1).

En sık görülen enzim defekti 21-hidroksilaz eksikliğidir. 21-hidroksilaz eksikliği KAH olgularının %95'inden sorumludur. Klinik olarak bu hastalar 3 kategoriye ayrılır;

- 1- Tuz kaybedenler (aldosteron eksikliği ile birlikte virilize hastalar)
- 2- Sadece virilizasyon gösteren hastalar (tuz kaybı eşlik etmez)
- 3- Atipik hastalar (virilizasyon ve tuz kaybı olmayanlar)

Klasik 21-hidroksilaz eksikliğinde progesteron ve 17 hidroksiprogesteron plazma düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Tanı biyokimyasal olarak plazma 17 hidroprogesteron düzeyinin radyoimmunoassey yöntemi ile ölçülmesi ile konulabilir. Müllarian yapıların varlığının pelvik ultrasonografi ile gösterilmesi tanıyı kesinleştirir.

Günümüzde KAH'deki en heyecan verici gelişmeler, hastalığın prenatal olarak tanı koyma ve tedavi yeteneğidir. KAH'de, risk altındaki fetüste tanı en özgün olarak am-



Şekil 1. Adrenal kortikal hormon sentezi. 3β-HSD: 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz; 17β-HSD: 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz; DOC: Deoksikortikosteron; DHEA: Dehidroepiandrosteron.

**Tablo 1.** Konjenital adrenal hiperplazide sınıflandırma ve klinik bulgular**21-hidroksilaz enzim eksikliği****Klasik Form (Tuz Kaybettiren Tip)**

- Hastalığın en ciddi formu.
- Klasik formun %75'ini kapsar.
- Kızlarda belirsiz üreme organları görülebilir.
- Yaşamı tehdit eden adrenal krize yol açan glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği görülebilir.
- Klinik olarak yaşamın ilk yıllarında kusma ve su kaybı ile kendini gösterebilir.

**Klasik Form (Virilizan Tip)**

- Orta derecede enzim eksikliği vardır.
- Klasik formun %25'ini kapsar.
- Tuz tutabilir.

**Nonklasik Form**

- Hafif, orta derecede enzim eksikliği vardır.
- Doğum sonrası androjen artışı görülebilir.
- Kızların doğum esnasında üreme organları virilize değildir.
- Erken puberte (Aksiller, pubik kıllanma).
- Yetişkinlerde oligomenore, akne, alopesi ve fertilitte sorunu.

**17-alfa-hidroksilaz enzim eksikliği**

- Hipertansiyon
- Hiperkalemi
- Kızlarda gecikmiş puberte gözlenir.
- Erkeklerde tam olmayan virilizasyon vardır.
- Tuz kaybı yoktur.

**3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği**

- Kızlar ve erkeklerde belirsiz üreme organları bulunur.
- Tuz kaybı nadirdir.

**11-beta-hidroksilaz enzim eksikliği**

- Hipertansiyon ve hiperandrojen bulguları görülür.
- Kızlar ve erkeklerde çocukluk döneminde virilizasyon gözlenir.
- Erkeklerde uzun dönemde fertilitte ve dişilerde feminizasyon, menstruasyon ve fertilitte iyi tedavi edilmiş hastalarda mümkün olabilmektedir.

niyotik sıvıda 17- hidroksiprogesteron ölçümü ile konulur. Böylece annenin deksametazon tedavisi ile plasentadan geçen ilaç ACTH supresyonu sağlayarak genital organların virilizasyonu önlenir. Ancak bu tip yaklaşıma ait karmaşıklık söz konusudur. Fetüste KAH tanısı koryonik villus hücrelerinde 8-10. haftalarda veya amniyotik sıvıda 16-17 haftalarda konulabilir. Ancak tedaviye eksternal genital organların gelişimi başlamadan önce gestasyonun 5-6. haftasında başlanmalıdır.

**Konjenital adrenal hiperplazili erkeklerde infertilite ve TAKT birlikteliği**

KAH'i bulunan yetişkin erkeklerde bozulmuş testis fonksiyonu ve infertilite bu hastalığın önemli komplikasyonlarından (5). Erkek infertilitesine sebep olarak artmış adrenal steroidlerin gonadotropinleri baskıladığı, bu nedenle de spermatogenezin engellendiği düşünülmektedir

(6). Bir başka görüş ise aberan adrenal dokudan kaynaklanan testisteki adrenal kalıntı tümörlerinin (TAKT) erkek infertilitesindeki ana neden olduğu ileri sürülmüştür (7). Buradaki hadisenin ise kitlenin seminifer tübüllere bası yaparak obstrüktif azoospermiye yol açabileceği ile açıklanmaya çalışılmıştır (8). Reisch ve ark. KAH nedeniyle takip ettikleri 50 olgunun 28'sinde TAKT tespit etmişlerdir (9).

KAH'li olgularda infertilite prevalansının yapılan çalışmalarda farklılık gösterdiği izlenmektedir. Örneğin, Urban ve ark. KAH'si bulunan 20 olgunun 18'inde normal semen sonuçlarını bildirmişlerse de (10), Finlandiya'lı 29 KAH'li olgunun aynı yaş grubu ile karşılaştırıldıklarında düşük çocuk oranına sahip oldukları bulunmuştur (5).

KAH'li olgularda TAKT görülme sıklığı %50-%95 arasında bildirilmektedir. TAKT prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda ayrıca TAKT ile düşük infertilite arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Cabrera ve ark. TAKT'ü bulunan

**Tablo 2.** KAH olan yetişkin olgularda tedavi şeması**Klasik Form (Tuz Kaybettiren Tip)**

- Serum androjen seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre normal, 17-OHP seviyeleri ise 6-30.3 nmol/L veya 200-1000 ngram/dL seviyelerinde olmalı.
- Hidrokortizon 10-15 mg/ m<sup>2</sup> ( 2 eşit doz/gün) veya hidrokortizon 10-15 mg/ m<sup>2</sup>/gün (sabah) + deksametazon 10-15 mg/ m<sup>2</sup>/gün (yatmadan önce)

**Klasik Form (Virilizan Tip)**

- Serum androjen seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre normal, 17-OHP seviyeleri ise 6-30.3 nmol/L veya 200-1000 ngram/dL seviyelerinde olmalı.
- Deksametazon 0.25 mg/1 kez/gün (yatmadan önce) veya prednizolon 2-5 mg/m<sup>2</sup> (2-3 eşit doz/gün)

**Nonklasik Form**

- Serum androjen seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre normal, 17-OHP seviyeleri ise 6-30.3 nmol/L veya 200-1000 ngram/dL seviyelerinde olmalı.
- Deksametazon 0.25 mg/1 kez/gün (yatmadan önce) veya prednizolon 2-5 mg/ m<sup>2</sup> (2-3 eşit doz/gün)

7 olgunun tamamında düşük semen kalitesine ve TAKT'ü bulunmayan 6 olgunun ise 5'inde normal semen kalitesi olduğunu bildirmişlerdir (11). Stikkelbroeck ve ark. ise 10 TAKT olgusunun 7'sinde düşük semen kalitesi (3 azoospermi, 4 oligozoospermi, 3 normospermi) bulmuşlardır (12).

Pinkas ve arkadaşlarının açıklanamayan infertilite nedeni ile fertilitate polikliniğine başvuran anormal sperm parametresi bulunan 222 erkek hastada KAH araştırılmış. Bu olguların 14'ünde (%6) KAH tespit edildiği ve açıklanamayan infertilite varlığında KAH göz ardı edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir (6).

Marchini ve ark. TAKT'nün özellikle de testiste mediatinum yerleşimli ve büyük boyutlara ulaştığı zaman obstrüktif azoospermiye sebep olduklarını bildirmişlerdir (13). Rohayem ve ark. 30 yaşında KAH ve TAKT olan infertil

azoospermik bir erkek olguda hipogonadotropik hipogonadizm saptadıklarını ve bu olgunun 21 ay içerisinde hCG 1500IU/2 kez/haftada + FSH (hMG) 150 IU/3 kez/hafta tedavisi ile fertil hale geldiğini bildirmişlerdir (14).

İronik olarak bazı çalışmacılar, hiç glukokortikoid tedavisi almamış KAH tanılı hastalarda normal testis matürasyonu, normal spermatogenez ve fertilitate bildirmişlerdir (15).

**Sonuç**

KAH bir enzim defekti sonucu gelişen bir hastalıktır. KAH tedavisinde temel hedef yetersiz miktarda bulunan adrenal steroidlerin yerine konulmasıdır. Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler KAH tedavisinde kullanılan ana farmakolojik ajanlardır. Bu sayede KAH'li olgular normal ve sağlıklı bir yaşama ve aynı zamanda büyük çoğunluğu da fertilitate potansiyeline kavuşabilmektedir.

**Kaynaklar**

1. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update*. 2004;10:469-85.
2. Merke DP, Borsstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365:2125-36.
3. Speiser PW, New MI. Hormonal hypertension in childhood. In: Lavin N, ed. *Manual of endocrinology and metabolism*. Boston: Little Brown and Co; 1994:161-73.
4. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-60.
5. Jaaskelainen J, Keikara O, Hippelainen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2000;23:23-7
6. Pinkas H, Fuchs S, Klipper-Aurbach Y, Zvulunov A, Raanani H, Mimouni G. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency: prevalence in males with unexplained abnormal sperm analysis. *Fertil Steril*. 2010;93:1887-91.
7. Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev*. 2005;8:54-66
8. Murphy H, George C, de Kretser D, Judd S. Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rests in the testes: case report. *Hum Reprod* 2001;16:263-7.
9. Resich N, Rottenkolber M, Greifenstein A, Krone N, Schmidt H, Reincke M, Schwarz HP, Beuschlein F. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1820-6.
10. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1978;299:1392-6.
11. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Longterm outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3070-8.
12. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;89:597-601.
13. Marchini GS, Cocuzza M, Pagani R, Torricelli FC, Hallak J, Srougi M. Testicular adrenal rest tumor in infertile man with congenital adrenal

- hyperplasia: case report and literature review. Sao Paulo Med J. 2011;129(5):346-51.*
14. Rohayem J, Tüttelmann F, Mallidis C, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Restoration of fertility by gonadotropin replacement in man with hypogonadotropic azoospermia and testicular adrenal rest tumors due to untreated simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol. 2014 Mar 13;170(4):K11-7.*
15. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am. 2011 Oct;58(5):1281-300.*

## Sperm motilite bozuklukları: Terminoloji, etioloji ve tedavide yenilikler

Dr. Erdal Alkan, Prof. Dr. M. Murad Başar  
Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji Bölümü

Sperm motilitesi ile doğal gebelik şansı arasındaki yakın ilişki bilinmesine rağmen, Palermo'nun 1992'de İntra-sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) yöntemini tanımlamasından sonra motilite problemi olan olgularda dahi gebelik elde edilmeye başlanmıştır (1). Bununla birlikte, her ne kadar ICSI endikasyonu ve sonuçları bazal semen analiz parametreleri ile ilişkisi olmasa da ejakülatta motil spermatozoa saptanmayan olgularda ICSI sonrası negatif fertilizasyon ve gebelik sonuçları izlenebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, ICSI sonuçları üzerine sayı, motilite ve morfoloji olmak üzere üç temel semen analizi parametresinin etkisi değerlendirildiğın de en önemli etkenin sperm motilitesi olduğu belirtilmiştir (2).

Testiküler spermier fizyolojik olarak hareketsizdirler. Bu durumun spermierin henüz matürasyonunu tamamlanmamış olması veya Sertoli hüceleri ile olan sıkı bağlantıları ile ilişkili olabileceğı düşünölmektedir. Bedford ve ark. duktuli efferentisten aspire edilen spermierin immotil olduklarını veya salıntı hareketi gösterdiklerini ve bu durumun epididimin başlangıç kısmında da devam ettiğini göstermişlerdir (3). Spermierin progresif hareketleri ilk olarak epididimin korpus bölgesinde izlenmeye başlamakta ve kauda bölgesinde hareketli sperm oranı %50'nin üzerine çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada, kültür ortamında tutulan spermierde hareket oranları spermierin elde edildiğı lokalizasyon göz önüne alındığında efferent kanallar, kaput epididimis, proksimal korpus, distal korpus ve kaudada sırası ile %0, %3, %12, %13 ve %60 olarak belirtilmiştir (4). Bu sonuçlar dikkate alındığında, sperm motilitesinin epididimal transit sırasındaki matürasyon ile sağlandığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte, motilite ile epididim teması süresi de önemlidir. Yapılan deneysel çalışmalarda kaput epididimiden elde edilen spermier genel olarak immotil iken, epididimin korpus bölgesinde yapılan ligasyon sonrası bu bölgeden alınan spermierde motile izlendiğı gösterilmiştir (4). Benzer şekilde konjenital duktus deferens

agenezi (CBAVD) olan olgularda epididimal aspirasyonla distalden alınan spermierde motilite daha düşük olarak izlenirken proksimalden alınan spermierde daha yüksek motilite oranı elde edilmektedir (4). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, spermatozoanın motilite yeteneğini kazanması esas olarak proksimal epididim ile olan temas süresine bağılı olarak değışiklik göstermektedir.

### Sperm kuyruk yapısının anatomisi

Sperm motilitesinin sağlanmasında spermierin dört bölümden oluşan kuyruk yapısı son derece önemli rol oynar.

Spermierin baş ile kuyruk arasında devamlılığını sağlayan bağlantı parçası (connecting piece) yoğun bir fibröz yapıdan oluşur. Sperm matürasyonunun son evresinde proksimal sentriyolden meydana gelir (4,5).

Orta parça (mid piece) enerji için gerekli olan helikseyal dizilmiş mitokondriilerin bulunduğu bölümdür. Bu bölgede ayrıca kuyruk yapısının %50'sini oluşturan dış dens fibröz lifler (outer dense fiber=ODF) yer alır. Çapı distale doğru gittikçe incelen orta parça esas parçaya bağlantıyı sağlayan annulus ile sonlanır (4,6).

Esas parça (principal piece) fibröz kılıf ve aksonemden oluşur. Fibröz kılıf üzerinde enerji düzeni ve hücre sinyalizasyonu ile görevli proteinler (AKAP3, AKAP4 ve TAKAP80) yer almaktadır ve içeride yer alan aksonem ve ODF'yi sarar (4,6). Aksonem spermierin kuyruk hareketinin temelini oluşturan yapıdır. Dışta 9 adet tubulin dimerlerinden oluşan komplet A ve inkomplet B lifleri bulunur. A lifleri nexin adı verilen yapılar ile B liflerine bağlanırlar (Şekil-2). Bu liflerin her biri radyel uzantılar ile santraldeki çifte bağlanır. Santralde ise iki adet A lifi vardır ve birbirine çapraz köprüler ile bağlanmıştır. Flajellanın motoru her iki çiftten çıkan protein yapıdaki iç ve dış dyein uzantıdır. Bu yapılar mikrotübüleri sabitler ve ATP'nin oluşturduğu kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye çevirerek hareketi sağlar (4,5).



Son parça (terminal piece) ise sadece 9+2 aksonemal yapıyı içerir; etrafında fibröz kılıf ve ODF yer almaz (4,6).

### Aksonemal fonksiyonların düzenlenmesi

Spermatozoa enerjisini oksidatif fosforilizasyon, pentoz fosfat yolu ve glikolizis olmak üzere üç yolla sağlar. Oksidatif fosforilizasyon mitokondride spermin orta parçasında gerçekleşir. En etkin ATP üretimi bu yolla elde edilir. Elde edilen ATP'nin büyük bir bölümü aksonemin yapısındaki dynein kollarında dyneinATPaz'lar tarafından kullanılır. Kuyruğun esas parçası ve son parçasında ise enerji gereksinimini glikolizis ile sağlar (5).

Spermatozoanın motilite kazanmasındaki önemli faktörlerden birisi de epididimde ortaya çıkan metabolik değişimler ve özellikle sperm membranındaki sülfidril gruplarının disülfid bağlarına okside olmasıdır. Ayrıca, epididimal sıvı da bulunan ileri motilite proteini, sperm survival faktör, progresif motilite sağlayıcı madde, sperm motilite inhibe edici madde, asidik epididimal glikoprotein ve EP2-EP3 proteinleri sperm fonksiyonları ve motilitesi için önemli rol oynarlar (4,5).

### Terminoloji

Astenozospermi WHO 2010 kılavuzuna göre a (+4) ve b (+3) sperm motilitesinin %32'den az olduğu durumları tanımlar (7).

Total immotil sperm örneği olan olgularda santrifüj ve/veya dansite gradient yöntemi ile sperm hazırlığı sonrası motil spermatozoa izlendiği durumlar "virtual astenozospermi" olarak adlandırılır. Buna karşın, tüm değerlendirmelerde total inmotil sperm varlığı "mutlak astenozospermi" olarak ifade edilir (8,9). "Nekrozospermi" ise %0,2-0,5 oranında nadir izlenen bir durumdur ve hareketsiz gözlenen tüm spermelerin canlı olmadığı durumu ifade eder (9,10).

### Astenozospermi etiyojisi

Flagella (kuyruk) patolojileri sperm hareket bozukluklarının en önemli nedenlerindedir. İki türlü sperm kuyruk sorunu tanımlanmıştır: Non-spesifik flagella anomalisi (NSFAs) ve siliyer diskinezi veya fibröz kılıf displazisini içeren genetik kökenli spesifik flagella bozuklukları. Ayrıca, etiyojik faktörler konjenital veya akkiz nedenler olarak da değerlendirilebilir. Akkiz nedenler genellikle NSFAs'ne yol açarlar. Genital enfeksiyonlar, oksidatif stres,

anti-sperm antikörlerin varlığı, ATP üretimi etkileyen metabolik sorunlar, çevresel toksik ajanlar, epididimal transit zamanının uzaması, uzamış seksüel abstinens veya sperm kriyoprezervasyonu gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkarlar. Altta yatan etiyojisi düzeltilirse NSFAs düzelir ve spontan gebelik dahi elde edilebilir. Ancak, tedaviye yanıt vermeyen olgularda ICSI alternatif yöntem olarak dikkate alınmalıdır (9, 11).

Konjenital nedenler ise flajellanın yapısal bozukluklarını içerir (9,11). Spermatozoa flagella yapısı başta solunum sistemi olmak üzere diğer siliyer hücreler ile aynı özellikleri taşırlar. Dolayısı ile sperm motilite bozuklukları sıklıkla üst solunum yolu hastalıkları ile birliktelik göstermektedir. Bu nedenle sık sinüzit atakları ve/veya trakeobronşit öyküsü olan infertil erkeklerde sperm motilitesi yönünden dikkatli inceleme gereklidir.

İmmotil siliya sendromu ilk defa Afzelius tarafında 1976 yılında tanımlanmıştır (12). Siliyer hücreler ve spermatozoanın mikrotübül yapısının defekti ile karakterli bu durum otozomal resesif geçişlidir ve günümüzde Primer Siliyer Diskinezi (PCD) olarak adlandırılmaktadır. Dynein kolların parsiyel veya total yokluğundan fibröz kılıf yapısındaki bozukluklara kadar değişik çeşitleri vardır. Bu hastalarda ejakülat volümü ve sperm sayısı normaldir. Ancak, semen analizinde hareket bozukluğu ile birlikte belirgin morfolojik defektler vardır. Kısa, kalın, düzensiz veya disorganize flajella yapısı gözlenir. Eşlik eden diğer yapısal bozukluklar içinde genellikle "pin-head" olarak da adlandırılan dekapite veya asefalik spermatozoalar ve abaksiyel implantasyon olarak ifade edilen baş-kuyruk bileşim defektleri de yer almaktadır (9,13,14).

Sperm fonksiyonel bozukluğuna yol açan sorunlardan bir diğeri de sperm mitokondri bozukluklarıdır. Sayısal bozukluklar, irregüler organizasyon, kısa veya uzun mitokondriyal kılıf anomalileri ve artmış matriks yoğunluğu veya lipid içerikleri bu sorunlardan bazılarıdır. Bu durum semen analizinde orta parça defekti olarak ifade edilir (15,16).

Testiküler spermatozogenez sırasında annulus migrasyonundaki bozukluk orta parçada mitokondri yokluğu ve dışarıdaki yoğun liflerin yapısal değişimine neden olur. Yapısal bozukluk 9+2 aksonemal düzenin olması durumudur. Aksonem yapısı 9+0 şeklinde orta liflerin yokluğu veya iç ve dış dynein bağlarının olmaması ile kendini gösterir. Tanı elektron mikroskopu (EM) ile bu bozuklukların

ortaya konulması ile sağlanır (9, 11).

Olguların %20'sinde genetik faktörlerin rol oynadığı belirtilmektedir. Farelerde sperm flagella mikrotübül sentezi ile ilişkili proteinleri kodlayan 200'den fazla gen olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bugüne kadar dynein yapısının oluşumunu kontrol eden AKAP4 geni ve proteinlerde veya sperm kuyruk yapısı ile ilişkili diğer noktalarda herhangi bir genetik sorun net olarak ortaya konulmamıştır (17-19).

Nekrozoospermi çevresel faktörler veya kalıtsal yapısal durumlardan kaynaklanır. Reaktif oksijen ürünleri (ROS) gibi maddeler hücre içine penetre olabilir ve DNA hasarına yol açabilirler. Diğer taraftan ürogenital enfeksiyonlar, kronik prostatit, hipogonadotropik hipogonadizm gibi hormonal sorunlar, anti-sperm antikör varlığı, uzamış ejakülasyon periyodu, hipertermi, Ca in-stu, ileri yaş, toksik ve kimyasal maddelere maruziyet nekrozoosperminin diğer nedenleridir (9). Bu olguların detaylı değerlendirilmesi önerilmektedir. Çünkü, önemli bir bölümü tedavi ile düzelebilmektedir. Ayrıca, bu olgularda ejakülatta canlı sperm izlenmezken testiste canlı sperm elde edilebilmektedir.

#### **Astenozoospermili olgularda değerlendirme**

Hastalardan dikkatli anamnez alınarak etiolojide neden olabilecek faktör ortaya konulmalıdır. Öyküde ailede de benzer olguların olduğu saptanır. Solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere eşlik eden patolojiler dikkatlice değerlendirilmelidir. PCD adult polikistik böbrek hastalarında sıklıkla izlenir. Hormonal değerlendirmede serum FSH düzeyi normal olgulara göre bir miktar daha yüksek izlenmektedir ve bu durum testiste spermatogenezde bir sorun olduğunun göstergesidir (9,11).

Tanıda mutlaka ardışık ejakülat ile semen analizi yapılmalı; cinsel perhiz süresine dikkat edilmeli ve ejakülatın 370C'de inkübe edilmesine özen gösterilmelidir. İnceleme 60 dk, tercihan 30 dk. içinde yapılmalıdır (7). Hazırlık sonrası motilite incelemesi IVF/ICSI kararının değerlendirilmesi için önemlidir. Geçmişte uygulanan servikal mukus penetrasyon testleri, kumulus penetrasyon testleri gibi testlerin günümüzde fazla önemi yoktur. Motilitenin incelenmesinde CASA yöntemi ile spermatozoanın hızı da değerlendirilebilir (20).

Mutlak astenozoospermi olgularında nekrozoospermi ayrımının yapılması önem taşımaktadır. WHO 2010 kılavuzuna göre sperm motilitesi %40'dan az olan olgularda

canlılığı değerlendirmek için sperm membran bütünlüğünü değerlendiren testlerin yapılması önerilmektedir (7). Bu testlerden en yaygın kullanılanı Eosin-Y testidir. Eosin boyası ile membran yapısı bozulmuş spermelerde sperm baş kısmını boyar. Ölü spermeler bu boyayı içlerine alırlar ve baş bölgelerinde kırmızı veya koyu pembe boyanma izlenir. Buna karşın membran yapısı sağlam olan canlı spermeler boyayı almaz ve parlak-beyaz olarak görülürler (7, 21).

İlk defa 1984 yılında Jeyendran tarafından tanımlanan Hipoosmolar Şişme Testi (HOST testi) WHO tarafından boyama yöntemlerine alternatif olarak önerilmektedir (7,22). Çünkü, bu test sonrası canlı olduğu ortaya konulan spermelerin üremeye yardımcı yöntemlerde kullanılma imkanı vardır. ICSI için sperm seçiminde HOST testi ilk kullanımı Desmet tarafından tanımlanmıştır (23). Daha sonra Casper ve ark. inmotil spermeler ile yapılan ICSI'de HOST testini kullandıklarında fertilizasyon ve kilivaj oranlarını sırası ile %43 ve %39 bulmuşlardır (24). Bu oranlar rastgele seçilmiş spermelerde sırası ile %26 ve %23'dür. HOST testi taze spermde canlılığın değerlendirmesinde etkin bulunmasına rağmen, freezing/thawing sonrası sperm canlılığını değerlendirmede yeterli değildir.

Geçmişte kullanılan sperm kuyruğuna ICSI pipeti ile yapılan mekanik temas veya lazer ile yapılan temas sonrası hareketliliğin değerlendirilmesi yöntemleri günümüzde yeri yoktur (25, 26).

Spermatozoanın yapısal bozukluğunun ortaya konulabilmesi için elektron mikroskopik inceleme önerilmektedir. Bu yöntemle sperme ait yapısal defekt daha net ortaya konulabilmektedir.

#### **Astenozoospermili olgularda üremeye yardımcı teknikler ve laboratuvar işlemleri**

Hücre içi cAMP konsantrasyonunun sperm motilitesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir ve bu konuda yapılmış pek çok çalışma vardır (27-29). Pentoksifilin (PTX) intraselüler cAMP düzeyini artırarak sperm motilitesini etkilemektedir. Deneysel çalışmalarda, PTX ile muamele edilmiş spermelerle yapılan işlemlerde fertilizasyon oranları (FR) ve blastokist formasyonu düşük bulunmamış; ancak oosit PTX ile muamele edilmişse bu oranlar daha düşük saptanmıştır (30). PTX'in embryo üzerine toksik etkileri gösterilmiş olmasına rağmen, PTX uygulaması sonrası sperm yıkama ile bu etkileri uzaklaşmaktadır (31). Terriou ve ark. kısa süreli PTX uygulaması sonrası sperm yıkaması

yapılırsa ICSI sonrası klivaj oranları, gebelik oranı (PR) ve implantasyon oranı (IR) sırası ile %95.4, %30.6 ve %12,3 olarak belirtmişlerdir. Bu nedenle astenozoospermili olgularda sperm motilitesinin artırılması amacıyla PTX uygulaması uzun zamandır kullanılmaktadır (32).

Teofilin de benzer mekanizma ile etki göstermekte olup, PTX'e üstünlüğü toksik etkisinin olmamasıdır. Diğer taraftan teofilin ile işleme alınmış spermatozoalarda mikroenjeksiyon öncesi yıkama gerektirmemesi bir diğer avantajdır. Teofilin uygulaması genelde sperm freezing işlemlerinde dondurma öncesi motilitenin korunması veya çözme sonrası motilitenin tekrar yüksek oranda sağlanması amacı ile yapılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, fertilizasyon ve gebelik oranları sırası ile %79,9 ve %53,9 olarak bildirilmiştir (33).

Son yıllarda polarize mikroskop ile sperm değerlendirilmesinde spermin baş ve orta bölgesinde birefring incelemesini sağlıklı sperm yapısı olarak tanımlamıştır (34). Bu yöntemle seçilen spermle yapılan ICSI uygulamasında gebelik oranlarını %46 olarak bildirilmiştir (35). Crippa ve ark. ise bu yöntem ile intakt DNA yapısı olan sperm seçiminin yapılabildiğini belirtmişlerdir (36). Bununla birlikte bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nekrozoospermi olan olgularda testiküler sperm kullanımı önerilen yaklaşımdır. Yapılan çalışmalar, testiküler sperm kullanımında elde edilen sonuçların daha iyi olduğunu ortaya koymaktadır. Diğer taraftan testisten elde edilen spermilerin erken dönemde immotil oldukları da

bilinmektedir. Bu nedenle testiküler spermilerin öncelikle canlılıklarının değerlendirilmesi sonrasında da motilite kazanmaları için PTX veya teofilin ile inkübe edilmeli önerilmektedir. Motil ve immotil spermle yapılan ICSI uygulamalarında implantasyon ve gebelik oranları farklı olmasa da fertilizasyon oranı motil testiküler spermle yapılan uygulamalarda daha yüksektir (37-39).

Immotil spermle yapılan ICSI uygulamalarında fertilizasyon ve gebelik oranları sırası ile %3-76,4 ve %0-38,3 arasında değişmektedir (29, 40, 41). Testiküler spermle yapılan uygulamada ise bu oranlar sırası ile %66 ve %38,3 olarak bildirilmiştir (29).

Sonuç olarak, astenozoospermi erkek infertilitesinde gerek doğal gebelik şansını gerekse yardımcı üreme tekniklerini sonuçları etkileyen önemli bir sorundur. Etiyolojik olarak enfeksiyonlara bağlı tedavi edilebilir durumlardan, PCD'nin eşlik ettiği konjenital faktörlere kadar geniş etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan astenozoospermili olgular yardımcı üreme teknikleri uygulanmadan önce dikkatlice değerlendirilmelidir. Hem etiyolojik faktörün net olarak ortaya konulması ve tedavisi, hem de astenozoospermi ve eşlik eden yapısal defektlerin saptanması sonrası gerek yapılacak tedavi gerekse sperm fonksiyonunu iyileştirmeye yönelik ek laboratuvar teknikleri veya uygulamada kullanılmak üzere gerekirse cerrahi yolla sperm eldesi yardımcı üreme tekniklerinde elde edilecek başarı oranını artıracaktır.

## Kaynaklar

- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992 Jul 4;340(8810):17-18.
- Nagy ZP, Liu J, Joris H, Verheyen G, Tournaye H, Camus M, Derde MC, Devroey P, Van Steirteghem AC. The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod*. 1995 May;10(5):1123-1129.
- Bedford JM. Components of sperm maturation in the human epididymis. *Adv Biosci*. 1973;10:145-155.
- Turek JP. Male Reproductive Physiology. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell Urology*, Philadelphia, Saunders, 2013; 591-615.
- Cooper TG, Yeung C. Physiology of sperm maturation and fertilization. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, Berlin, Springer-Verlag, 2010; 61-85.
- Altay B. Sperm motilite bozuklukları ve tedavisi. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Usta MF, Kendirci M. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi*. İstanbul, Türk Androloji Derneği, 2004; 264-282.
- WHO Manual for the Examination & Processing Of human semen (2010), Fifth Edition
- Vandervorst M, Tournaye H, Camus M, Nagy ZP, Van Steirteghem A, Devroey P. Patients with absolutely immotile spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1997 Nov;12(11):2429-2433.
- Ortega C, Verheyen G, Raick D, Camus M, Devroey P, Tournaye H. Absolute asthenozoospermia and ICSI: what are the options? *Hum Reprod Update*. 2011 Sep-Oct;17(5):684-692. doi: 10.1093/humupd/dmr018. Epub 2011 Aug 3.
- Ahmadi A, Ng SC. Developmental capacity of damaged spermatozoa. *Hum Reprod* 1999; 14: 2279-2285.
- Chemes HE, Seda CA. Tales of the tail and sperm head aches. Changing concepts on the prognostic significance of sperm pathologies affecting the head, neck and tail. *Asian J Androl* 2012; 14: 14-23.
- Azfelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193:317-319.
- Chemes HE, Puigdomenech ET, Carizza C, Olmedo SB, Zanchetti F, Hermes R. Acephalic spermatozoa and abnormal development of the head-neck attachment: a human syndrome of genetic origin. *Hum Reprod*. 1999 Jul;14(7):1811-1818.
- Chemes HE, Olmedo SB, Carrere C, Oses R, Carizza C, Leisner M, Blaquier J. Ultrastructural pathology of the sperm flagellum: association between flagellar pathology and fertility prognosis in severely asthenozoospermic men. *Hum Reprod*. 1998 Sep;13(9):2521-2526.
- Folgero T, Bertheussen K, Lindal S, Torbergson T, Oian P. Mitochondrial disease and reduced sperm motility. *Hum Reprod*. 1993 Nov;8(11):1863-1868.
- Rawe VY, Hermes R, Nodar FN, Fiszbajn G, Chemes HE. Results of

- intracytoplasmic sperm injection in two infertile patients with abnormal organization of sperm mitochondrial sheaths and severe asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2007 Sep;88(3):649-653. Epub 2007 May 4.
17. Chames He, Rawe VY. Sperm pathologia step beyond descriptive morphology. Origin, chracterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Hum Reprod Update* 2003; 9:405-428.
  18. Turner RM, Musse MP, Mandal A, Klotz K, Jayes FC, Herr JC, Gerton GL, Moss SB, Chemes HE. Molecular genetic analysis of two human sperm fibrous sheath proteins, AKAP4 and AKAP3, in men with dysplasia of the fibrous sheath. *J Androl.* 2001 Mar-Apr;22(2):302-315.
  19. Baccetti B, Collodel G, Estenez M, Manca D, Moretti E, Piomboni P. Gene deletions in an infertile man with sperm fibrous sheath dysplasia. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2790-2794. Epub 2005 Jun 24.
  20. Cooper TG. Semen analysis. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, Berlin, Springer-Verlag, 2010; 125-154.
  21. Eliasson R. Semen analysis with regard to sperm number, sperm morphology and functional aspects. *Asian j Androl* 2012; 12: 26-32.
  22. Jeyendran RS, Van der Ven HH, Perez-Pelaez M, Crabo BG, Zaneveld LJ. Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. *J Reprod Fertil.* 1984 Jan;70(1):219-228.
  23. Desmet B, Joris H, Nagy Z, Liu J, Bocken G, Vankelecon A, Van Ranst H, Devroey P, Van Steirteghem A. Selection of vital immotile spermatozoa for intracytoplasmic injection by the hypoosmotic swelling test. *Hum. Reprod.* 1994; 9: 24.
  24. Casper RF, Meriano JS, Jarvi KA, Cowan L, Lucato ML. The hypo-osmotic swelling test for selection of viable sperm for intracytoplasmic sperm injection in men with complete asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 1996 May;65(5):972-976.
  25. Soares JB, Glina S, Antunes N Jr, Wonchockier R, Galuppo AG, Mizrahi FE. Sperm tail flexibility test: a simple test for selecting viable spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection from semen samples without motile spermatozoa. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2003 Sep-Oct;58(5):250-253. Epub 2003 Nov 11.
  26. Aktan TM, Montag M, Duman S, Gorkemli H, Rink K, Yurdakul T. Use of a laser to detect viable but immotile spermatozoa. *Andrologia.* 2004 Dec;36(6):366-369.
  27. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs.* 1987 Jul;34(1):50-97.
  28. Nassar A, Morshedi M, Mahony M, Srisombut C, Lin MH, Oehninger S. Pentoxifylline stimulates various sperm motion parameters and cervical mucus penetrability in patients with asthenozoospermia. *Andrologia.* 1999 Jan;31(1):9-15.
  29. Kovacic B, Vlaisavljevic V, Reljic M. Clinical use of pentoxifylline for activation of immotile testicular sperm before ICSI in patients with azoospermia. *J Androl.* 2006 Jan-Feb;27(1):45-52.
  30. Yovich JL. Pentoxifylline: actions and applications in assisted reproduction. *Hum Reprod.* 1993 Nov;8(11):1786-1791.
  31. Yovich JM, Edirisinghe WR, Yovich JL. Effect of pentoxifylline on mouse embryos. *Hum Reprod.* 1994 Mar;9(3):566.
  32. Terriou P, Hans E, Giorgetti C, Spach JL, Salzmann J, Urrutia V, Roulier R. Pentoxifylline initiates motility in spontaneously immotile epididymal and testicular spermatozoa and allows normal fertilization, pregnancy, and birth after intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet.* 2000 Apr;17(4):194-199.
  33. Ebner T, Tews G, Mayer RB, Ziehr S, Arzt W, Costamoling W, Shebl. Pharmacological stimulation of sperm motility in frozen and thawed testicular sperm using the dimethylxanthine theophylline. *Fertil Steril.* 2011 Dec;96(6):1331-1336. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.041. Epub 2011 Sep 29.
  34. Baccetti B. Microscopical advances in assisted reproduction. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2004 Jul-Oct;36(3-4):333-339.
  35. Ghosh S, Chattopadhyay R, Bose G, Ganesh A, Das S, Chakravarty BN. Selection of birefringent spermatozoa under Polscope: effect on intracytoplasmic sperm injection outcome. *Andrologia.* 2012 May;44 Suppl 1:734-738. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01258.x.
  36. Crippa A, Magli MC, Paviglianiti B, Boudjema E, Ferraretti AP, Gianaroli L. DNA fragmentation and characteristics of briefringemce in human sperm head. *Hum reprod* 2009; 24:i95:0-234.
  37. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1994 Sep;62(3):639-641.
  38. Tournaye H, Liu J, Nagy Z, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. The use of testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in patients with necrozoospermia. *Fertil Steril.* 1996 Aug;66(2):331-334.
  39. Kahraman S, İşik AZ, Vicdan K, Özgür S, Özgun OD. A healthy birth after intracytoplasmic sperm injection by using immotile testicular spermatozoa in a case with totally immotile ejaculated spermatozoa before and after Percoll gradients. *Hum Reprod.* 1997 Feb;12(2):292-293.
  40. Ron-El R, Strassburger D, Friedler S, Komarovskiy D, Bern O, Raziel A. Repetitive ejaculation before intracytoplasmic sperm injection in patients with absolute immotile spermatozoa. *Hum Reprod.* 1998 Mar;13(3):630-633.
  41. Vandervorst M, Tournaye H, Camus M, Nagy ZP, Van Steirteghem A, Devroey P. Patients with absolutely immotile spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1997 Nov;12(11):2429-2433.

## Sperm dondurma

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Ağır oligospermi, azospermi, spinal kord travması, retrograd ejakülasyon, üriner sistemi etkileyen cerrahi girişimler, vazektomi, sitotoksik tedavi, multipl skleroz, testis tümörü, kraniyofaringioma ve kronik nefropati gibi klinik durumlarda fertilitenin sağlanmasının normal yollarla oldukça zor olduğu ve sonraki yıllarda da bu şansın azaldığı hatta olanaksız hale geldiği bilinmektedir (1,2). Yukarıda bahsedilen durumlarda ya da sperm parametrelerinin daha da bozulacağı klinik durumlarda, genetik materyalin aktarılmasını sağlayan spermin korunması ve saklanması oldukça önemli bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna göre, sperm, ovum, testiküler doku ve erken embriyoların dondurularak saklanması seçeneği ortaya çıkmaktadır.

Sperm dondurma, spermilerin -80 ile -196 derece arasında gerektiğinde tekrar kullanılmak üzere saklanmasıdır (2). İlk kez, 1940'lı yıllarda veterinerler tarafından geliştirilen sperm dondurma işleminden sonra, 1950 yılında insan sperminin dondurulduğu ve 1954 yılında da ilk canlı doğumun gerçekleştirildiği görülmektedir (3). Takip eden dönemlerde, 1962 yılında Sherman ve arkadaşları nitrojen buharı kullanarak spermeleri dondurmuş ve saklamış, bundan on yıl sonra da bu dondurulmuş spermelerden gebelik ve canlı doğum elde etmişlerdir (4). Sperm dondurma, bir süreç olup bu süreç sperm dondurma, saklama ve çözünme gibi evreleri kapsamaktadır. Bu evreler içerisinde, dondurma aşaması oldukça önemli olup spermin çift membran yapısında, su miktarı az olduğu için dondurma sırasında oluşan buz kristalleri sperm membranının hasarlanmasına neden olarak metabolizmasını ve iyon transferini etkileyebilmektedir (5). Bu aşamada, oluşan buz kristallerinin en aza indirgenmesi ve dolayısı ile hücre sağkalımının artırılması için hücre zarındaki su oranının azaltılması gerçeğinden hareketle suyun yerini alan kriyoprotektanlar olarak adlandırılan maddeler kullanılmaktadır. Gliserol, dimetilsülfoksit ve pentoksifilin gibi maddelerden oluşan bu ajanlar, suyun yerini alırken

donma noktasını düşürmekte, hücrenin solüt ve tuz oranını azaltmakta, hücreyi yüksek osmolariteden korumakta, kontrollü dehidratasyon sağlamakta ve bu özelliklere bağlı olarak hücreyi korumaktadır (6-8).

Spermin dondurma aşamasında karşılaşılabilecek enfeksiyonlar, oldukça önemli olduğu için laboratuvar ortamı ve kullanılan inkübatörlerin tam dezenfeksiyonu sağlanmalı ve bu amaçla iyodin ve amfoterisin gibi ajanlar uygun biçimde kullanılmalıdır (2,9,10). Yine enfeksiyon açısından, klamidya, sfiliz, gonore, HBV, HCV, HIV ve CMV gibi virüsler incelenmelidir. Bütün bu işlemler yapılırken spermin korunması için bulunan laboratuvar ortamının elektrik sistemi, alarm düzeneği, CO<sub>2</sub> desteği ve spermelerin karışmaması için gerekli olan evrak kayıtları tam olarak yerine getirilmelidir.

Sperm dondurma işlemine bağlı olarak sperm canlılığının ve motilitesinin %31-50'ye yakın oranlarda azaldığı bilinmektedir. Bununla ilişkili olarak, sperm sayısının 10 milyon/cc ve üzerinde olduğu 56 olgunun incelenmesi sonucu motilitenin %66 azaldığı ve Kruger morfolojinin motilite azalması ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). Araştırmacılar, donma sırasında sperm ATP yapımının bozulduğunu ve bunda motilite bozukluğuna yol açabileceğini bildirmelerine rağmen pek çok çalışmada ATP bozukluğunun fertilitenin ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (12). Bonetti ve arkadaşları ise hem kanser hastaları hem de sağlıklı hastalar için çözünme işlemi sonrası spermelerdeki ortalama viabilite oranının %30'dan düşük olduğunu bildirmişlerdir (13). Bununla birlikte, kanser hastalarının zaten dondurma işlemi öncesinde sperm kalitesinin diğer hastalara göre düşük olduğu, bu nedenle de çözme işlemi sonrası daha düşük kalitede sperme sahip oldukları bilinmektedir (14). İlk sperm kalitesi iyi olanlarda tekrarlayan donma ve çözünme işlemlerine dayanıklılığın daha iyi olduğu belirtilmektedir (15). Öte yandan, spermin seminal sıvı ile birlikte dondurulmasının ya da az sayıda sperm

varsa pellet ile birlikte dondurulmasının sperm motilite ve DNA bütünlüğünü daha iyi koruduğu belirtilmiştir (16). Araştırmacılar tarafından başlangıç sperm DNA hasarının, spinal kord travmasının, kullanılan teknik ve saklama zamanının, tekrarlayan dondurma ve çözünmeler ile başlangıç sperm sayısı ve morfoloji anomalisi gibi faktörlerin sperm dondurması sonrasında tespit edilen sperm motilitesi ve diğer sperm parametrelerini predikte etme ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (17-19). Çözme işlemi sonrası sperm motilitesinin de, dondurma işlemi öncesi motil sperm sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Çözünme sonrası sperm parametreleri ile dondurulup saklandığı süre arasında ise tam bir ilişki gösterilememiştir (44). Bununla ilişkili olarak, sperm bankasında dondurulup saklanan donör örneklerinde 14 yıllık bir saklama sonu progresif motilitede anlamlı bir azalma olduğu ortaya konulamamıştır. Bu bulgu, progresif motil sperm sayısı ve konsantrasyonu, donör spermle yapılan yapay inseminasyonlar için en önemli prognostik faktör olduğundan ümit verici olarak bulunmuştur (20). Yogev ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada sıvı nitrojen içinde uzun süreli spermilerin saklanmasıyla çözme sonrası progresif motil sperm konsantrasyonunu etkilemediğini ve bu nedenle donasyon spermilerindeki fertilizasyon potansiyelini değiştirmedikleri sonucuna varmışlardır (21). Spermin saklandığı süreden ziyade dondurma ve çözme işlemlerinin sperm kalitesindeki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sperm dondurma işleminde sadece motilite değil akrozom reaksiyonu, mitokondrial aktivite ve morfolojinin de bozulduğu görülmektedir. Çalışmalarda, akrozom membranı ve sperm mitokondrium membranında da etkilenmeler olabileceği ve bunun akrozom reaksiyonu ile gametler arasındaki erken etkileşim ve mitokondrial fonksiyonları bozabileceği ileri sürülmüştür (22). Boitrelle ve arkadaşları ise dondurma işleminin motil insan sperminin organel morfolojisini değiştirebileceğini ve sperm kromatin dekondeksasyonunu indükleyebileceğini bildirmişlerdir (23). Bununla ilişkili olarak araştırmacılar, yardımcı üreme tekniğinde kullanılan dondurulmuş çözünmüş spermilerin yüksek büyütme mikroskopla incelenerek özellikle motil spermilerin organel morfolojilerinin değerlendirilmesini (MSOME) ve klasik intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) yerine ve morfolojik olarak daha iyi motil spermilerin kullanılmasını (IMSI) tavsiye etmişlerdir (24). Buna göre, morfolojik açıdan seçilen spermilerin injeksiyonu ile daha

yüksek blastokist ve implantasyon oranı ve daha düşük abortus oranları bildirilmiştir (24).

Sperm dondurma ve çözünme aşamalarında sperm DNA'sı da olumsuz olarak etkilenmektedir. Bir çalışmada, 166 infertil erkek ve 34 fertil erkek değerlendirilmiş olup infertil olgulardan alınan ve saklanan spermelerde, DNA hasarının daha yüksek olduğu başlangıç teratoospermi ve teratoastenoosperminin önemli bir prediktif faktör olduğu belirtilmiştir (25). Yine infertil 25 erkeğin incelendiği bir çalışmada, sperm dondurma işleminin sperm kromatin hasarı oluşturduğu belirtilmektedir (23). Thomson ve arkadaşlarının bir çalışmada ise 60 erkek olgunun incelenmesi sonrası mitokondriden apoptozis indükleyici maddelerin salınımının sperm DNA hasarı oluşturabileceği belirtilmiştir (26). Yine çalışmalarda, sperm DNA hasarının oksidatif stres olarak adlandırılan süreçle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Dondurma ve çözme işlemleri sırasında oluşan reaktif oksijen radikalleri plazma membranının lipid yapısını bozarak motilitede azalmaya neden olabilmektedir (26-29). Oksidatif strese temel stratejinin antioksidan kullanımı olduğu bilirse de verilen antioksidanların motiliteyi artırıp sperm DNA hasarını azaltmasına rağmen fertilite oranları üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (30-32).

Spermiler çeşitli endikasyonlara bağlı olarak dondurulup saklansa da daha sonraki dönemlerde farklı nedenlere bağlı olarak bu spermilerin kullanım oranları %3.7-14.8 arasında değişmektedir (33-37). Sperm saklanması sonrası gebelik oranları %12-35.2 arasında değişmektedir. Gebelik elde etmede tekrarlayan donma ve çözünmeler, akrozom reaksiyonu bozukluğu, globozoospermi, anne yaşı ve başlangıç sperm parametrelerinin son derece önemli olduğu bilirse de bu parametrelere sahip olan ya da olmayan olgularda bir kere gebelik elde edildikten sonra oluşan embriyo kalitesinin benzer olduğu bildirilmektedir (38). Bir diğer soru, taze ya da donmuş sperm ile yapılan yardımcı üreme yöntemlerinde elde edilen gebeliklerin durumudur. Testisten elde edilen spermilerin hemen kullanılmasıyla yapılan ICSI ile bu spermilerin dondurulup sonrasında yapılan ICSI sonuçları karşılaştırılınca donmuş spermlerdeki sonucun taze spermelere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (39). Buna karşılık, pek çok çalışmada da taze ya da donmuş sperm kullanılmasıyla yapılan ICSI sonuçlarının anlamlı olarak farklı olmadığı belirtilmektedir (40,41). Buna göre, taze spermde %30 ve donmuş spermde ise %26 oranlarında gebelik elde edildiği bildirilmiştir.

Epididimden elde edilen spermelerin taze ya da donmuş olmasının gebelik oranları üzerine etkili olmadığı bildirilmektedir (42-44). Obstrüktif azospermili 160 olgunun motil ve immotil olmayan spermelere ayrılarak incelendiği bir çalışmada ise motil olanlarda %33.9 immotil olanlarda ise %27.3 oranında fertilité sağlandığı anlaşılmaktadır (45). Bir başka araştırmada da motil spermi azlığının gebelik oranlarını anlamlı olarak etkilemediği belirtilmektedir (46). Epididim (n=77) ve testisten (n=79) alınarak dondurulan spermelerde gebelik oranları açısından karşılaştırılmıştır. Wood ve arkadaşları tarafından 164 ICSI siklusunun incelendiği bir araştırmada obstrüktif azospermik olgularda epididimden alınan spermelerin dondurulması sonrası testisten elde edilip dondurulanlara göre fertilizasyon ve gebelik açısından anlamlı olacak şekilde daha yüksek başarı elde edildiği belirtilmektedir (47). Benzer sonuçların diğer çalışmalarda da belirtildiği anlaşılmaktadır (48). Yine önemli bir nokta, sperm dondurma sonrası anomali oranının artıp atmadığı konusudur (49-52). Bu konuda, genel yaklaşım, anomali riskini arttırmadığı yönündedir. Belva arkadaşlarının çalışmalarında dondurma işlemi sonrası yapılan IVF/ICSI işlemi takiben taze örnekler göre majör malformasyon oranının daha fazla olduğu belirtilmektedir (53). Wada ve arkadaşları ise donmuş örneklerdeki anomali oranının taze örneklerle göre daha düşük olduğunu belirtmektedir (54). Yakın zamanda yapılan bir araştırmada da, donmuş olanlarda riskin taze olanlara göre azaldığı belirtilmektedir (55).

Dondurma işleminde bir diğer önemli nokta çocuklar ve adölesanlardır. Bu olgularda elektroejakülasyon, vibroejakülasyon, mikroepididimal sperm aspirasyonu (MESA) ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile spermelerin

saklanabileceği belirtilmektedir (56, 57). Öte yandan günümüzde adölesan dönemde saklanan testis dokusu ya da sperm sonrası gebelik elde edildiğini belirten bir çalışma bulunmamaktadır. Deneysel çalışmalarda rat testislerinin alınıp saklandıktan sonra çözünme aşamasında incelenmesi ile çözünen parçaların taze örnekler gibi olduğu, kültür ortamında tübül büyümesinin benzer olduğu ortaya konulmuştur (58). Yine dondurma işleminin seminifer tübül bazal membranından ziyade spermatogonia Sertoli hücreleri ve spermatositleri etkilediği anlaşılmaktadır (59). Yukarıda belirtilen bu durumlar sperm dondurmada ziyade doku dondurma başlığı altında ayrıntılı olarak ele alınıp incelenmesi gereken konulardır. Ancak bilinen bir gerçek, sperm dondurmada önemli mesafelerin alındığı ve spermelerin çeşitli şekillerde elde edilerek uzun süreler saklandığı konusudur. Günümüzde en uzun süre saklanan sperm kancer olgusundan alınıp 28 yıl bekletilen sperm olduğu ve 28 yılın sonunda bu olgudaki saklanan sperm kullanılmasıyla yapılan intrauterin inseminasyon (IUI) yöntemiyle gebe kalındığı bildirilmektedir. Bundan başka 21 yıl saklanan bir sperm kullanılması ile de ICSI sonrası doğum elde edildiği belirtilmektedir (60).

Sonuçta, üreme ve erkek infertilitesi ile ilişkili olarak yaklaşık 60 yıl önce ortaya konularak tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanan sperm dondurma, çok sayıda klinik ve deneysel araştırmalar sonrasında daha da etkili olarak klinik pratikte yerini almıştır. Gelecekte sperm dondurma konusunda ortaya konulacak teknik ve hücre düzeyindeki yenilik ve gelişmelere paralel olarak sperm motilite, sayı, canlılık, akrozom reaksiyonu ve DNA gibi yapılar açısından minimal düzeyde etkilenmesinin sağlanması ile daha başarılı sonuçların alınacağı anlaşılmaktadır.

## Kaynaklar

- Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril.* 1990;54:978.
- Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W. EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol.* 2005;48:703-11.
- Bunge RG, Keettel WC, Sherman JK. Clinical use of frozen semen; report of four cases. *Fertil Steril.* 1954;5:520-9.
- Perloff WH, Steinberger E, Sherman JK. Conception With Human Spermatozoa Frozen By Nitrogen Vapor Technic. *Fertil Steril.* 1964;15:501-4.
- Check ML, Check DJ, Check JH, Long R, Press M. Effect of shortened exposure time to the critical period for ice crystal formation on subsequent post-thaw semen parameters from cryopreserved sperm. *Arch Androl.* 1994;32:63-7.
- Clarke GN, Liu DY, Baker HW. Improved sperm cryopreservation using cold cryoprotectant. *Reprod Fertil Dev.* 2003;15:377-81.
- Keros V, Rosenlund B, Hultenby K, Aghajanova L, Levkov L, Hovatta O. Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants. *Hum Reprod.* 2005;20:1676-87.
- Jezeck D, Schulze W, Kalanj-Bognar S, Vukelić Z, Milavec-Puretić V, Krhen I. Effects of various cryopreservation media and freezing-thawing on the morphology of rat testicular biopsies. *Andrologia.* 2001;33:368-78.
- Tomlinson M, Morroll D. Risks associated with cryopreservation: a survey of assisted conception units in the UK and Ireland. *Hum Fertil (Camb).* 2008;11:33-42.
- Mungan AG. Sperm ve embriyo bankası. *Erkek üreme sistemi hastalıkları kitabı.* Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan I, Aşçı R, Yaman MÖ, Usta MF, Kendirci M. Haziran 2004. İstanbul. 365-81.
- Lee CY, Lee CT, Wu CH, Hsu CS, Hsu MI. Kruger strict morphology and post-thaw progressive motility in cryopreserved human spermatozoa. *Andrologia.* 2012;44 Suppl 1:81-6.
- McLaughlin EA, Ford WC, Hull MG. Adenosine triphosphate and motility

- characteristics of fresh and cryopreserved human spermatozoa. *Int J Androl.* 1994;17:19-23.
13. Bonetti TC, Pasqualotto FF, Queiroz P, Iaconelli A, Borges E. Sperm banking for male cancer patients: social and semen profiles. *Int Braz J Urol.* 2009;35:190-7.
  14. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas-Magnan J, Melin MC, Berthaut I, Barthélémy C, Daudin M, Szerman E, Bresson JL, Brugnon F, Bujan L. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl.* 2012;33:1394-401.
  15. Verza S Jr, Esteves SC. Feasibility of refreezing human spermatozoa through the technique of liquid nitrogen vapor. *Int Braz J Urol.* 2004;30:487-93.
  16. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril.* 2001;76:892-900.
  17. Chen SU, Shieh JY, Wang YH, Chang HC, Ho HN, Yang YS. Pregnancy achieved by intracytoplasmic sperm injection using cryopreserved vasal-epididymal sperm from a man with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:218-21.
  18. Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Garcia-Herrero S, Remohí J, Fernandez JL. Effect of sperm DNA fragmentation on pregnancy outcome depends on oocyte quality. *Fertil Steril.* 2011;95:124-8.
  19. Padron OF, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Effects of cancer on spermatozoa quality after cryopreservation: a 12-year experience. *Fertil Steril.* 1997;67:326-31.
  20. Bolten M, Weisbach L, Kaden R. Cryopreserved human sperm deposits: usability after decades of storage. *Urologe A.* 2005;44:904-8.
  21. Yogev L, Kleiman SE, Shabtai E, Botchan A, Paz G, Hauser R, Lehavi O, Yavetz H, Gamzu R. Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage progressive motility concentration. *Hum Reprod.* 2010;25:1097-103.
  22. Rossato M, Zorzi M, Ferlin A, Garolla A, Foresta C. Effects of cryopreservation on progesterone-induced ion fluxes and acrosome reaction in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2000;15:1739-43.
  23. Boitrelle F, Albert M, Theillac C, Ferfour F, Bergere M, Vialard F, Wainer R, Bailly M, Selva J. Cryopreservation of human spermatozoa decreases the number of motile normal spermatozoa, induces nuclear vacuolization and chromatin decondensation. *J Androl.* 2012;33:1371-8.
  24. Gatimel N, Leandri R, Parinaud J. Sperm vacuoles are not modified by freezing-thawing procedures. *Reprod Biomed Online.* 2013;26:240-6.
  25. Ahmad L, Jalali S, Shami SA, Akram Z, Batool S, Kalsoom O. Effects of cryopreservation on sperm DNA integrity in normospermic and four categories of infertile males. *Syst Biol Reprod Med.* 2010;56:74-83.
  26. Thomson LK, Fleming SD, Aitken RJ, De Luliis GN, Zieschang JA, Clark AM. Cryopreservation-induced human sperm DNA damage is predominantly mediated by oxidative stress rather than apoptosis. *Hum Reprod.* 2009;24:2061-70.
  27. Zribi N, Feki Chakroun N, El Euch H, Gargouri J, Bahloul A, Ammar Keskes L. Effects of cryopreservation on human sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril.* 2010;93:159-66.
  28. Tatone C, Di Emidio G, Vento M, Ciriminna R, Artini PG. Cryopreservation and oxidative stress in reproductive cells. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:563-7.
  29. Li Z, Lin Q, Liu R, Xiao W, Liu W. Protective effects of ascorbate and catalase on human spermatozoa during cryopreservation. *J Androl.* 2010;31:437-44.
  30. Taylor K, Roberts P, Sanders K, Burton P. Effect of antioxidant supplementation of cryopreservation medium on post-thaw integrity of human spermatozoa. *Reprod Biomed Online.* 2009;18:184-9.
  31. Branco CS, Garcez ME, Pasqualotto FF, Erdtman B, Salvador M. Resveratrol and ascorbic acid prevent DNA damage induced by cryopreservation in human semen. *Cryobiology.* 2010;60:235-7.
  32. Martínez-Soto JC, de Dios-Hourcade J, Gutiérrez-Adán A, Landeras JL, Gadea J. Effect of genistein supplementation of thawing medium on characteristics of frozen human spermatozoa. *Asian J Androl.* 2010;12:431-41.
  33. Crha I, Ventruba P, Zakova J, Huser M, Kubesova B, Hudecek R, Jarkovsky J. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. *Fertil Steril.* 2009;91:2344-8.
  34. van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril.* 2008;90:2245-50.
  35. Garg T, LaRosa C, Strawn E, Robb P, Sandlow JL. Outcomes after testicular aspiration and testicular tissue cryopreservation for obstructive azoospermia and ejaculatory dysfunction. *J Urol.* 2008;180:2577-80.
  36. Lahav-Baratz S, Rothschild E, Grach B, Koifman M, Shiloh H, Ishai D, Dirnfeld M. The value of sperm pooling and cryopreservation in patients with transient azoospermia or severe oligoasthenoteratozoospermia. *Hum Reprod.* 2002;17:157-60.
  37. Freour T, Mirallie S, Jean M, Barriere P. Sperm banking and assisted reproductive outcome in men with cancer: a 10 years' experience. *Int J Clin Oncol.* 2012;17:598-603.
  38. Johnston RC, Kovacs GT, Lording DH, Baker HW. Correlation of semen variables and pregnancy rates for donor insemination: a 15-year retrospective. *Fertil Steril.* 1994;61:355-9.
  39. De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M. Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. *Hum Reprod.* 1998;13:1893-7.
  40. Friedler S, Raziel A, Soffer Y, Strassburger D, Komarovskiy D, Ron-el R. Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia—a comparative study. *Fertil Steril.* 1997;68:892-7.
  41. Habermann H, Seo R, Cieslak J, Niederberger C, Prins GS, Ross L. In vitro fertilization outcomes after intracytoplasmic sperm injection with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. *Fertil Steril.* 2000;73:955-60.
  42. Tournaye H, Merdad T, Silber S, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A. No differences in outcome after intracytoplasmic sperm injection with fresh or with frozen-thawed epididymal spermatozoa. *Hum Reprod.* 1999;14:90-5.
  43. Sukcharoen N, Sithipravej T, Promviengchai S, Chinpilas V, Boonkasemsanti W. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh and frozen-thawed epididymal spermatozoa obtained by percutaneous epididymal sperm aspiration. *J Med Assoc Thai.* 2001;84 Suppl 1:331-7.
  44. Cayan S, Lee D, Conaghan J, Givens CA, Ryan IP, Schriock ED, Turek PJ. A comparison of ICSI outcomes with fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from the same couples. *Hum Reprod.* 2001;16:495-9.
  45. Park YS, Lee SH, Song SJ, Jun JH, Koong MK, Seo JT. Influence of motility on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with fresh vs. frozen testicular sperm from men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2003;80:526-30.
  46. Levron J, Madgar I, Shefi S, Meirow D, Wiser A, Bider D, Dor J, Raviv G. IVF outcome with cryopreserved testicular sperm. *Andrologia.* 2011;43:48-51.
  47. Wood S, Sephton V, Searle T, Thomas K, Schnauffer K, Troup S, Kingsland C, Lewis-Jones I. Effect on clinical outcome of the interval between collection of epididymal and testicular spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection in obstructive azoospermia. *J Androl.* 2003;24:67-72.
  48. Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut LM, Rocha CC, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic injection of epididymal and testicular sperm obtained from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2002;167:1753-6.
  49. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73:162-9.
  50. Shih W, Rushford DD, Bourne H, Garrett C, McBain JC, Healy DL, et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum Reprod.* 2008;23:1644-53.
  51. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Nyboe Andersen A. Danish national controlled cohort study on neonatal outcome of 1267 children born after transfer of cryopreserved IVF and ICSI embryos in 1995 to 2006. In: 24th Annual Meeting of the ESHRE. Barcelona, Spain. *Hum Reprod.* 2008;23:51.
  52. Royer D, Levy R, Mouchel T, Janny L, Monrouvin Z, De Mouzon J. Pregnancy issues after frozen embryo transfer analysis based on 3632 pregnancies follow-up. In: 22nd Annual Meeting of the ESHRE. Prague,



- Czech Republic. *Hum Reprod.* 2006;21:133.
53. Belva F, Henriët S, Van den Abbeel E, Camus M, Devroey P, Van der Elst J. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod.* 2008;23:2227-38.
  54. Wada I, Macnamee MC, Wick K, Bradfield JM, Brinsden PR. Birth characteristics and perinatal outcome of babies conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod.* 1994;9:543-6.
  55. Li HZ, Qiao J, Chi HB, Chen XN, Liu P, Ma CH. Comparison of the major malformation rate of children conceived from cryopreserved embryos and fresh embryos. *Chin Med J.* 2010;123:1893-7.
  56. Stensvold E, Magelssen H, Oskam IC. Fertility-preserving measures for boys and young men with cancer. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2011;131:1433-5.
  57. Tournaye H, Goossens E, Verheyen G, Frederickx V, De Block G, Devroey P, Van Steirteghem A. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. *Hum Reprod Update.* 2004;10:525-32.
  58. Milazzo JP, Vaudreuil L, Cauliez B, Gruel E, Massé L, Mousset-Siméon N, Macé B, Rives N. Comparison of conditions for cryopreservation of testicular tissue from immature mice. *Hum Reprod.* 2008;23:17-28.
  59. Jezek D, Schulze W, Kalanj-Bognar S, Vukelić Z, Milavec-Puretić V, Krhen I. Effects of various cryopreservation media and freezing-thawing on the morphology of rat testicular biopsies. *Andrologia.* 2001;33:368-78.
  60. Feldschuh J, Brassel J, Durso N, Levine A. Successful sperm storage for 28 years. *Fertil Steril.* 2005;84:1017.

# Reproduktif tedavi alan çiftlerde, sperm DNA hasarı ve sperm nükleer protein içeriği tahlillerinden üçünün karşılaştırmalı analizi

Simon L, Liu L, Murphy K, Ge S, et al.

Hum Reprod 2014 ;29: 904-17

Semen analizleri yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısını öngörmeye yol gösterici olsa da DNA zincir bozuklukları başta olmak üzere bazı sperm defektlerini tanımlamada yetersiz kalabilir. Günümüzde spermatozoayı yok etmeden genetik potansiyelini analiz etmemiz de mümkün gözükmemektedir. Geçtiğimiz son iki dekat içinde geniş sperm-spesifik biyomarkerler erkek infertilitesi ile ilişkilendirilmiş ve sperm fonksiyonu değerlendirmede kullanışlı olabilecek testler tanımlanmıştır. Ancak hiçbirinin klinik olarak karar verme üzerinde gözle görülür veya anlamlı kabul edilebilir etkisi olamamıştır. Günümüzde sadece sperm nükleer proteini ve sperm DNA bütünlüğünün erkek ve kadın infertilitesini ayırt etmede yeri olabileceği gösterilmiştir.

Birkaç çalışma tamamen normal semen profiline sahip erkeklerin buna rağmen infertil olabileceğini ve altta yatan olası nedenin anormal sperm DNA'sı sebebi olabileceğini ifade etmiştir. Sperm genomu tüm genetik materyalin bir yarısını taşımaktadır. Bundan dolayı YÜT denenirken başarılı bir gebelik elde etmede normal genetik materyal taşıyan sperm varlığı temeldir. DNA bütünlüğü erkek infertilitesi için gösterge olarak değerlendirilirken çok sayıda çalışma yüksek düzeyde DNA hasarının düşük fertilizasyon oranı, bozulmuş embriyonel klivaj, artmış düşük oranı, YÜT sonrası artmış gebelik kaybı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Somatik hücrelerin aksine, spermde histonların %85'i protamin proteinleri ile yer değiştirmiştir. Düşük seviyede protamin içeren sperm, yüksek oranda histon proteini içereceğinden DNA hasarına daha duyarlı hale gelecektir.

Protamin eksikliği ve protamin paketlenme yetersizliği infertil erkeklerde gözlenmiştir, defektif spermatogenezis bu erkeklerdeki histon-protamin oranının değişmesi sebebiyle olabilir. Ek olarak bazı çalışmalar anormal sperm protaminizasyonu ile DNA hasarı arasında yakın ilişki olduğunu da göstermiştir. Sıklıkla kullanılan üç tahlilden ikisi

- alkalın comet testi, terminal deoksiniükleotidtransferaz aracılıklı dUTP nick-end labelling testi (TUNEL) — direkt olarak spermdeki DNA hasarının seviyesini ölçerken, flow sitometrik kromatin değerlendirme (FCCE), akrinin orange staining metodu (SCCE protokolu) kullanarak indirekt olarak tahmini hasarı ölçer. Bu çalışmada protamin seviyesi ile DNA bütünlüğü arasındaki korelasyon ve üç sperm DNA hasarı tahlilinin YÜT kullanımı sonrası gebelik sağlama başarısı tahmin etmede başarısı incelenmiştir.

Çalışma Nisan 2011 ile Mart 2013 arasında Utah Üniversitesi IVF laboratuvarında 238 erkek üzerinde yürütülmüş. Semen örnekleri 2-5 günlük cinsel perhiz sonrası toplanmış ve tüm örnekler konvensiyonel ışık mikroskopuyla Dünya Sağlık Örgütü önerileri baz alınarak likefaksiyon, semen volumü, sperm konantrasyonu, toplam sperm sayısı ve motilite ölçümü için incelenmiştir. Sperm DNA hasarı, alkaline single-cell gel elektroforez(Comet) testi ile değerlendirilmiş. Spermin hasar görmüş ya da normal olmasına comet tail varlığına göre karar verilmiştir. Her örnekte 50'den 100'e kadar comet hesaplanmıştır. DNA fragmentasyonunun değerlendirilmesi TUNEL testi ile yapılmış ve test florasan in-stu hücre ölümü detektörü kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bir lamda aynı gözlemci tarafından floresan mikroskop kullanılarak 200 sperm incelenmiş ve FCCE testi akrinin orange strain kullanılarak yapılmıştır. Histon retansiyonunu değerlendirmek için aniline blue staining, protamin analizi için nükleer protaminler saflaştırılmış ve protamin 1/Protamin 2 oranı (P1/P2) hesaplanmış, standart insan protamini hazırlanmış ve asetik asit-üre jel elektroforezi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizde eşik değerler; alkalın comet testi için %18 hasarsız DNA veya %82 hasarlı DNA, TUNEL testi için %10, FCCE için '27 DNA fragmentasyonu olarak belirlenmiştir. Embriyo kalitesi blastomer sayısı ve fragmentasyon derecesi baz alınarak değerlendirilmiş ve birden fazla embriyo olduğu durumlarda ortalama değer alınmıştır.

Sperm DNA hasarı, fertilizasyon ve sperm parametreleri arasındaki ilişkiler incelenirken Spearman Rank korelasyon testi kullanılmış. Kruskal-Wallis non-parametrik testi hastaları yaşa göre kategorize ederken kullanılmıştır.

YÜT sonrası gebelik elde eden çiftler ile başarısız olan çiftler arasında karşılaştırma yapıldığında semen profilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Sadece başarısız olan çiftlerde sperm yoğunluğunun daha fazla olduğu görülmüştür. Semen profilleri, erkek yaşı ve DNA hasarı arasında ilişki araştırıldığında TUNEL ve FCCE'ye göre sperm DNA hasarı ile semen parametreleri arasında ilişki görülürken, Comet testine göre korelasyon gözlenmemiştir. Testlerin kendi aralarındaki DNA hasararı ölçümü karşılaştırıldığında TUNEL'in Comet testi ile korele olduğu ancak Comet testi ve FCCE arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Sperm DNA hasarı ile YÜT sonrası fertilizasyon sonuçları ilişkisi incelendiğinde, Comet testine göre DNA hasarı olan hastalardan IVF uygulanan grupta gebelik oranları düşük bulunurken, ICSI uygulanan grupta böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Hastalar DNA hasarına göre normal ve hasar görmüş olarak kategorize edildiğinde (Comet testine göre %82 anormal DNA) ise hem ICSI, hem de IVF'te belirgin şekilde düşük gebelik sonucu elde edildiği görülmüştür. FCCE testine göre ise fertilizasyon oranlarıyla ilgili korelasyon tespit edilmemiştir.

Sperm DNA hasarı ile YÜT sonrası embriyo eldesi arasındaki ilişki incelendiğinde, Comet testinde saptanan DNA hasarı ile embriyo kalitesi arasında negatif ilişki bulunmuştur (blastosit sayısı baz alınarak). Yine hastalar Comet testine göre normal-hasarlı olarak sınıflandırıldığına hasarlı DNA'ya sahip olan hastalarda 3. ve 5. gündeki embriyo kalitesinde belirgin düşüklük saptanmış, ancak TUNEL ve FCCE testlerine göre ise herhangi bir ölçülebilir korelasyon görülmemiştir. Comet ve TUNEL testlerine göre sperm DNA hasarı yüksek olan grupta YÜT sonrası implantasyon oranı belirgin düşük saptanmış ancak FCCE ile böyle bir ilişki gösterilememiştir. Aynı şekilde YÜT son-

rası gebelik elde edilemeyen hastaların ortalama DNA hasarı yüzdesi Comet ve TUNEL testlerinde belirgin şekilde yüksekken, FCCE testine göre gebelik elde edilen ve edilemeyen grubun DNA hasar yüzdeleri arasında fark görülmemiştir. Comet ve TUNEL testleri kullanılarak YÜT sonrası başarılı gebelik ihtimaline dair tahmin yürütülebileceği öngörülmüştür.

Sperm parametreleri ve DNA hasarı ile histon proteini retansiyonu arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde, Comet, TUNEL ve FCCE testlerinin üçü de histon retansiyonunun sperm DNA hasarını arttırdığını göstermiştir. Histon retansiyonu ile fertilizasyon oranı ve blastosist kalitesi arasında bir ilişki ölçülememiştir. Protamin içeriğinin azalması DNA Comet testine göre DNA hasarı ile ilişkili bulunmuş. Her üç teste göre protamin oranı (P1/P2) ile DNA hasarı arasında ilişki gösterilememiştir. Yaş ile protamin oranı incelendiğinde P1/P2 oranı ile negatif ilişki gösterilmiş. Toplam protamin miktarı (P1+P2) ile normal histon proteini retansiyonu ile pozitif orantı bulunmuş, ancak protamin miktarları, protamin oranı normal ve anormal olarak kategorilere ayrıldığında, YÜT sonuçlarını etkilemediği görülmüştür.

Bu çalışma spermin DNA'sındaki Comet, Tunel ve FCCE testlerine göre ölçülen hasarın YÜT sonuçlarını etkileyebildiğini göstermektedir. Özellikle histon proteinleri ve protaminler başta olmak üzere nükleer proteinlerindeki anormallikle DNA hasarı arasında ilişki saptanmış yol açtığı ancak direkt olarak bu proteinler ile YÜT sonuçları arasındaki ilişki zayıf olarak değerlendirilmiştir. Fakat DNA hasarı ile YÜT sonuçları arasında (fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi, blastosist kalitesi, implantasyon ve gebelik oranı) kuvvetli bir ilişki görülmüştür. Sonuçları öngörmede Comet testi, TUNEL ve FCCE'ye göre daha başarılı saptanmış.

#### Çeviri

**Dr. Emir Akıncıoğlu, Prof. Dr. Barış Altay**

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı**

## İleri derecede oligozoospermisi olan infertil hastalarda mikrocerrahi varikoselektomi klinik sonuçları

Enatsu N, Yamaguchi K, Chiba K, et al.  
Urology 2014; 83: 1071-1074

Varikozel, normal erkek popülasyonunda %15 infertil erkeklerde %40 oranında görülür ve subfertilitenin en sık nedenidir. Varikoselektomi erkek infertilitesi tedavisinde uygulanmaktadır ve fertilitate düzelmektedir. Varikoselektomi semen parametrelerini düzeltmektedir. Ağır oligozoospermi hastalarında varikoselektomi semen parametrelerini düzeltmesi yönünde birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada retrospektif olarak mikrocerrahi varikoselektomi opere 102 oligozoospermik hastada mikrocerrahi varikoselektominin etkinlik parametrelerinin tespiti yapıldı.

2000-2013 arası tanısı konulan 102 oligozoospermik varikoselektomi opere hasta yayına dahil edildi. WHO laboratuvarlarında, preop 3 günlük perhiz sonrası ve postop 3, 6, 9 aylarda semen örneği alındı. Örnekler toplama sonrası 1 saatte çalışıldı ve ejakulasyon volümü, sperm sayımı, Makler analiz sistemi ile motilite hesaplandı. Sperm sayımı  $<5 \times 10^6$ /ml olanlar ağır oligozoospermi olarak tanımlandı. Azoospermik hastalar dahil edilmedi. FSH, LH ve testosteron ölçümü endokrin parametre tespiti için yapıldı. Testiküler volüm orşidometrik olarak tespit edildi. Varikozel tanısı WHO tanı kriterlerine göre konuldu.

Mikrocerrahi varikoselektomi subinguinal yapıldı. Hastalar ortalama  $7.4 \pm 3.9$  ay takip edildi. Operasyon sonrası 6 haftada hastalar cevap veren ve vermeyen olarak ikiye ayrıldı. Cevap verenler sperm konsantrasyonu  $< 1 \times 10^6$ /ml den  $\geq 5 \times 10^6$ /ml ye çıkan veya  $1-5 \times 10^6$  dan  $\geq 10 \times 10^6$ /ml çıkanlar olarak sınıflandı.

Toplam 102 hastanın sonuçlarına bakıldığında hastaların %41.1 (42) cevap veren gruptadır. Sonrasında 16 cevap veren hastada (%88.8), 2 cevap vermeyen hastada (%11.1) spontan doğum gerçekleşti. Bu seride 2 hasta tekrar ope-

re edildi (%1.9), 1 hastada ise (%1) komplikasyon (hidrosel) gelişti.

Varikoselektomi öncesi ve sonrası parametreleri değerlendirilirken postoperatif sperm konsantrasyonu ve sperm motilitesi preoperatif değerlerine göre düzelmiştir. Hormonal parametreler FSH, LH, testosteron düzeyinde değişiklik olmamıştır. Hatalı cevap veren ve vermeyen olarak ayrıldığında cevap verenlerin preoperatif sperm konsantrasyonu vermeyenlere göre daha yüksek izlendi; motilite, FSH, LH, testosteron düzeyinde 2 grup arasında fark izlenmedi.

Bazı yayınlar sperm sayısı  $<5 \times 10^6$ /ml olan hastalara varikoselektomi yerine yardımcı üreme tekniklerini önermektedir ancak varikoselektomi sperm sayı ve motilitesini düzeltmektedir ve % 41 hasta bundan fayda görmektedir. Varikoselektomi sonrası %17.6 hastanın eşinde spontan doğum gerçekleşmektedir. Burada varikoselektomiden fayda görecektir ağır oligozoospermik hastalar için kriterler ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada sperm konsantrasyonu ve değişken lateralizasyon çalışma olarak önemli bir faktördür. Alt grupta  $>2 \times 10^6$ /ml olan hastalarda sperm parametrelerinin düzelmesi ve spontan doğum oranları %56.3 ve %25.0'tir. Bazı çalışmalarda FSH ve varikozel büyüklüğü de önemli bulunmuştur.

Bugünkü güncel bilgilerimize göre  $<2 \times 10^6$ /ml olan hastalar varikoselektomi için uygun adaylar değildirlir ve bu hastalara yardımcı üreme teknikleri önerilmektedir.

### Çeviri

**Uzm. Dr. Fatih Hızlı, Dr. Serhat Özgün**

**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

# İnfertil erkeklerde varikoselektomi sonrası semen parametrelerindeki değişiklikleri öngörmede nomogramlar

Samplaski MK, Yu C, Kattan MW, et al.

Fertil Steril 2014; 102: 68-74

Varikozel, primer ve sekonder erkeğe bağlı infertilitedeki en sık gözlenen anormalliktir. Fertilite üzerine varikozelin gerçek mekanizması oldukça tartışmalı olmasına rağmen genelde elde edilen bilgiler varikozelin spermatogenez üzerine zararlı etkilere yol açtığını göstermektedir. Erkek infertilitesi üzerine varikozel onarımının etkisi tartışmalıdır. Erkeklerin çoğunda varikozel onarımı semen parametrelerinde iyileşme ile sonuçlanmasına rağmen yayınların hepsi bu sonucu desteklememektedir. Son bilgiler, varikozel onarımı ile rutin semen analizinde görülen olumlu etkilerinin de ötesinde sperm DNA fragmantasyonunu ve daha sonraki spontan gebelik oranları ve yardımcı üreme sonrasındaki gebeliği olumlu etkilediğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, varikozel onarımı öncesi ve sonrası semen parametrelerindeki iyileşmeleri öngörmek için nomogramlar formüle edilmiştir. İnfertilite kliniğine 2003-2012 arasında fertilite değerlendirmesi için başvuran erkeklerde saptanan ve tedavi edilen varikozelli olgular değerlendirmeye alınmıştır. Varikozel tanısı fizik muayene ile konulmuş (Dubin gradeleme sistemi kullanılmış) ve ultrasonografi ile doğrulanmıştır. Varikoselektomi endikasyonları olarak palpe edilebilir varikozel, 1 yıllık infertil olmak, ve semen analizinde bir ya da daha fazla anormal semen parametresi olması belirlenmiştir. Varikozel onarımı öncesi ve sonrasında (12-14 hafta sonra) semen parametreleri analiz edilmiştir. Varikozel onarımı cerrahi veya embolizasyon yöntemleriyle yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO-2001) kriterlerine göre semen parametreleri değerlendirilmiştir. Hasta yaşı, sol varikozel derecesi, sağ varikozel derecesi, tedavi öncesi ejakülat hacmi (mL), tedavi öncesi sperm konsantrasyonu (M/mL), tedavi öncesi sperm hareketliliği yüzdesi, tedavi öncesi normal morfoloji yüzdesi ve tedavi öncesi toplam hareketli sperm sayısı (THS) gibi kriterler değerlendirilmiştir. Toplam 383 erkek çalışmaya alınmıştır. Ortalama hasta yaşı 35.8 (23-62) olarak saptanmıştır. Üç yüz yirmi iki hasta (%84.1) mikrocerrahi yolla tedavi edilirken, 61 hastaya (%15.9) radyolojik embolizasyon yapılmıştır. Tedavi sonrasında ejakülat hacmi ortalama %10.6; sperm konsantrasyonu %40.5; sperm

motilitesi %27 artmıştır. Normal sperm morfolojisi başlangıca nazaran %10.6 ve THS %121.6 artış göstermiştir. Tedavi sonrası sperm konsantrasyonu için istatistiksel olarak anlamlı öngörücüler; sol varikozelin derecesi, sperm konsantrasyonu ve motilite olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası ejakülat hacminin anlamlı öngörücüleri olarak ise; ejakülatın hacmi ve sağ varikozelin derecesi bulunmuştur. Tedavi sonrası sperm hareketliliğinin öngörücülerinin ise hasta yaşı, sol varikozelin derecesi, motilite ve normal morfoloji yüzdesi ile THS olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrasında sperm morfolojisinin öngörücüleri olarak da yaş, sağ varikozelin derecesi, normal morfoloji yüzdesi ve THS olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrasında THS'nin öngörücülerinin ise sol varikozelin derecesi, ejakülatın hacmi, sperm konsantrasyonu ve sperm hareketinin yüzdesi olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada, postoperatif dönemdeki semen parametrelerini öngörebilmek için preoperatif dönemdeki varikozelin derecesi ve lateralizasyonu ile preoperatif semen parametreleri gibi verileri içeren bir model oluşturulmuştur. Hasta yaşının varikozel onarımı sonuçlarını anlamlı olarak etkilemediği, başlangıçta semen parametreleri kötü olan erkeklerde onarım sonrasında da semen parametrelerinin kötü olabileceği ve varikozel derecesinin semen parametrelerindeki iyileşme düzeyi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak, tedavi sonrasında semen parametrelerindeki iyileşmeleri öngörebilmek için tedavi öncesindeki varikozel ve semen ile ilişkili klinik parametrelerin kombinasyonundan oluşan bir model ortaya konulmuştur. Yaşın görece küçük bir rol oynadığı ve sadece tedavi sonrası motilite üzerine katkı sağladığı ileri sürülmüştür. Bu nomogramların kullanılmasıyla postoperatif dönemdeki semen parametreleri hakkında bir öngöründe bulunulabileceği belirtilmiştir.

## Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Can Benlioğlu<sup>1</sup>, Prof. Dr. Sefa Resim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD

<sup>2</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD

# Mikrocerrahi varikosektomi sonrası erkeklerde sperm protamin mRNA oranı ve DNA fragmentasyon indeksi güvenilir klinik biyomarkırlardır

Ni K, Steger K, Yang H, et al.

J Urol 2014; 192, 170-176

Varikosel erkek subfertilitesinin %35 - %40 gibi ciddi bir oranını kaplamaktadır. Varikosektomi sonrası hastaların %50 - %80 arasında semen analizlerinde iyileşme gözlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda varikoselin sperm DNA hasarını artırdığı saptanmış olup bu hasarın etyolojisinin multifaktöriyel olduğu belirtilmektedir. En önemli nedenlerinden biri sperm protamin eksikliği olup, sperm nükleer bütünlüğünü etkilemekte ve DNA fragmentasyonuna yol açmaktadır.

Spermiyogenez esnasında DNA bağlayıcı histonlar, protaminlerle yer değiştirmekte, sonrasında nükleer kromatin kondensasyonu ve spermelerde gen ekspresyonu gerçekleşmektedir. İnsan spermleri P1 ve P2 olmak üzere 2 çeşit protamin içermektedir. Normal protamin oranı 0,8 -1,2 arasındadır ve sağlıklı fertil erkeklerde gözlenen değer budur. Tamamlanmamış protaminasyon spermatozoal DNA'nın endojen ve ekzojen ajanlara daha duyarlı olarak hasar görmesine yol açmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alınarak sperm P1/P2 mRNA oranı ve DNA fragmentasyon indeksi değerli prognostik biyomarkırlar olarak klinik varikosel değerlendirmesinde kullanılmaktadır.

Klinik olarak sol varikoseli olan 42 subfebril hasta ile normozoospermik 10 hasta, kıyaslanmış ve varikosektomi sonrası 3. ve 6. aylarda subfebril hasta ve partnerleri fertilitate açısından yeniden incelenmiştir. İncelemede sperm protamin- 1 / 2 mRNA oranı ve DNA fragmentasyon indeksi kullanılmıştır. Buna göre subfebril grupta preoperatif dönemde bakılan bu değerler sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Postoperatif dönemdeki çalışmalar sonucu fertilizasyonun gerçekleştiği hastalarda bu iki değer normalleştiği, ancak yine nonfertil kalan hastalarda bu değerlerin halen yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Özellikle grade 3 varikosel gibi ileri derecede sorunu olan olgularda fertilizasyon sağlandıktan sonra bakılan

orandaki düşüşün daha ciddi olduğu saptanmıştır.

Sperm protamin mRNA oranı infertil çiftlerde yardımcı üreme teknikleri kullanımı ile oluşacak fertilizasyonu tahmin etmede de güvenilir bir parametredir. Yine de halen varikoselin sperm protaminasyon üzerine etkisi hakkında az bilgi vardır. Bu çalışmada, ortalama P1/P2 mRNA oranı kontrol gruplarında hasta gruba göre daha düşük olarak saptanmıştır (1.11'e karşılık 2.11). Protamin eksikliği, kromatin kalın paketlenmesini bozmakta ve dış streslere karşı sperm DNA hasarını artırdığından, yapılan çalışmada P1/P2 mRNA oranı ile DNA fragmentasyon indeksi arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışma daha ileri düzeyde irdelendiğinde, normal protamin- 1 / 2 mRNA oranına sahip bir semen analizinde, sperm konsantrasyonu, progresif motilite ve total motilitenin daha yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır. Bu durum da protamin ekspresyonunun spermatogenezi etkilediğini gözler önüne sermektedir. Protamin ayrıca spermatogenez esnasında, apoptosis sürecini de yönlendiren bir kontrol mekanizması görevi görmektedir.

Varikosektomi operasyonu da bozulan bu kromatin paketlenmesini ve DNA integritesini yeniden sağladığından; bu iki parametrenin varikosektomi sonrası erkek fertilitatesini değerlendirmede yararlı olabileceği anlaşılmıştır. Çalışmayı kısıtlayıcı faktörler ise, çalışmaya katılan hasta grubunda sadece erkek subfertilitesi bulunmadığından, kadın faktörünün de mevcut olması, varikosektomi sonrası fertil olan çiftlerdeki kadın yaşının daha genç olması ve çalışmanın küçük bir grupta değerlendirilmiş olmasıdır. Bu nedenle daha geniş, çokmerkezli başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

## Çeviri

**Uzm. Dr. Fatih Hızlı, Dr. İsmail Selvi**

**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Obstrüktif olmayan azospermide normozoospermiye göre ultrasonografik kaput epididimis çapı küçük bulunmuştur fakat bu durum tese sonrası başarılı sperm alımı için öngörülebilir değildir

Pezzella, A. Barbonetti, S. D'Andrea, et al.  
Human Reproduction July 2014

Skrotal ultrasonografi (US) infertil erkek hastaların değerlendirilmesi için önerilmiştir. Testis hacminin ultrasonografik ölçümü spermatogenik işlevini yansıtır ve sperm sayısı ile pozitif, serum FSH düzeyleri ile negatif korelasyon gösterir. Bu yüzden azalmış testiküler hacim bozuk spermatogenezin kullanışlı bir göstergesidir. Epididimis ultrasonografik görüntülemesi ise erkek infertilitesini araştırmada tam anlaşılammış bir konumdadır. Obstrüktif azospermi olgularında epididimis kaput ve korpusunda değişiklik izlenen olgular bildirilmiştir. Ön gözlemlere göre korpus epididimis boyutu normozoospermik veya oligozoospermik erkeklerle NOA arasında farklılık göstermektedir. Kaput epididimis çapı ise normozoospermik erkeklere oranla NOA da daha küçük bulunmasına rağmen fark anlamlı değildi. Bu durum, NOA da farklı histolojik testis fenotiplerinde ultrasonografik kaput epididimis çapını ve bunun TESE ile alınan spermatozoa sayısı ile ilişkisi araştırıldı. Çalışmanın amacı, ultrasonografik kaput epididimis çapının NOA klinik değerlendirmesinde ilişkisini tanımlamak ve bunun TESE sonrası sperm varlığı ve sayısı ile öngörülebilir değeri olup olmadığını belirlemektir.

Bu retrospektif çalışmada en az 18 aydır infertilite için medikal tedavi alan 100 azospermik erkekte (yaş:36±5,5) hormon değerleri, skrotal US ve TESE sonrası sperm varlığı, testiküler histoloji değerlendirilmiştir. Bu azospermik hastaların hormonal durumu ve skrotal US değerleri WHO kriterlerine göre normal semen analizi olan 160 hasta ile karşılaştırıldı. Kan FSH ve total testosteron değerleri kaydedildi. Ultrasonografi ile bilateral testis hacmini değerlendirmek için transvers ve longitudinal düzlemlerde ölçümleri yapıldı ve korpus ve kaput epididimis çapları elde edildi. Bilateral testis çapları longitudinal kaput epididimis çapı, maksimum antero-posterior korpus çapı ölçüldü ve istatistiksel analizi yapıldı.

TESE ile yaklaşık 3 mm uzunluğunda ve 2 mm çapında 4-6 örnek alındı. TESE yapılan tüm hastalarda testiküler

histolojik değerlendirme yapıldı. Tüm olgularda seminifer tübüllerden 20-30 parça analiz edilip uzamış spermatidler, kondanse kromatin varlığına bağlı armut şekilli nükleus olup olmadığı incelendi. Spermatogenez uzamış spermatidlerin olduğu seminifer tübül oranı (%T) ve tübül başına ortalama uzamış spermatid sayısı (Sd/T) ile analiz edildi. Bu iki parametre arasında anlamlı ilişkili bulundu. NOA hastaları farklı histolojik fenotiplere göre alt gruplara ayrıldı. Postmiyotik arrest, <70 seminifer tübüllerde uzamış spermatidler bulunan olgular ve/veya sadece yuvarlak spermatidler içeren tübüller şeklinde tanımlandı. Bu olgularda dağıtım tübülleri sadece Sertoli hücreleri ile kaplı idi. Spermatogenez sürecinde gelişen miyotik arrest tüm seminifer tübüllerinde sadece primer spermatositlerin varlığı ile tanımlandı. Hyalinosis tübüllerin çoğunda seminifer tübül epiteli olmaksızın tübül duvarlarında ciddi kollajen kalınlaşması olan olgularda tespit edildi. Komplet hyalinosis izlenen tübüller sadece Sertoli hücreleri ile kaplı fakat kalınlaşmış izlendi.

Testiküler hacim ve kaput epididimis çapı NOA hastalarında normozoospermik ve OA hastalara göre anlamlı olarak azalmış bulundu. Korpus çapında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. NOA hastalarında serum FSH düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Us ölçümleri ile spermatogenez arasındaki ilişkiyi daha iyi analiz edebilmek için NOA hastaları farklı histolojik fenotiplerine göre karşılaştırıldı. Her bir fenotipte testis hacmi, kaput ve korpus epididimis çapı ve TESE örnekleri, spermatozoa sayısı, serum hormon düzeyleri ve uzamış spermatid içeren seminifer tübül oranı analiz edildi. Testis hacmi-pozitif TESE sonucu sadece Sertoli hücresi izlenen (SCO) ve hyalinosis (HYAL/SCO) mevcut gruplarda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük izlendi. Kaput epididimis çapı-TESE karşılaştırmasında SCO grubunda, HYAL/SCO grubunda ve postmiyotik arrest gruplarında normozoospermik hastalara göre anlamlı düşük bulundu. FSH

düzeyleri tüm testiküler fenotiplerde normozoospermik erkekler göre anlamlı olarak yüksek bulundu. En düşük kaput epididimis çapı tübüllerin çoğunda seminifer epitel total kaybı izlenen HyAL/SCO grubunda idi. Spermatogenez ve kaput epididimis çapı arasındaki ilişkiyi daha iyi analiz edebilmek için NOA hastalarında US parametreleri ile hormon düzeyleri, TESE sonucuna göre karşılaştırıldı. Testis hacmi TESE negatif grupta daha düşük bulundu. Kaput epididimis çapı ise alınan sperm sayısı ile FSH düzeyi ya da histolojik analizde uzamış spermatid bulunan seminifer tübül oranıyla ilişkili bulunmadı. Sonuç olarak ultrasonografik epididimis görüntülemesinin infertil erkekleri değerlendirmede klinik anlamı belirgin olmadığına karar verildi.

Son zamanlarda OA hastalarında kaput çapının arttığı ve bu bulgunun FSH düzeyi normal histolojik olarak doğrulan azospermik hastalarda klinik ilişkisi saptanmıştır. Bu yüzden azospermik hastaların değerlendirmesinde objektif bir parametre olan US kaput epididimis çapı yararlı bir araçtır. NOA da azalmış kaput epididimis çapı azalmış testiküler volüm ve artmış serum FSH değerleri ile ilişkili idi. Artmış FSH düzeyleri bozulmuş spermatogenez göstermekteydi ve serum FSH ve testis hacmi arasında negatif bir ilişki de saptanmıştı. Bu parametrelerle ilişkisi ilk kez bildirilmiş olan kaput epididimis çapı bozulmuş spermatogenez için yeni bir göstergesi temsil etmektedir. Kaput epididimis çapı SCO olarak adlandırılmış total germ hücre yokluğu olan grupta anlamlı düşük olarak izlenmiştir. Kaput epididimis çapı testiküler hyalinozis olarak adlandırılan seminifer epitelyum yokluğu ve lümen yokluğu olan grupta en düşük izlenmiştir. Kaput epididimis çapı ile epididimis lümeninde spermatozoa varlığı ilişkili bulunmamıştır.

Diğer memelilerden farklı olarak erkeklerde kaput epididimis korpus başlangıcındaki kanal ile birleşen birçok anastomoza sahip çok sayıda eferent tübüllere sahiptir. Eferent tübüllerin lümeni tüm memelilerde spermatozoa

geçişinin hızlı olabilmesi için boştur ve epitel sıvı transport sistemine sahiptir. Sıvının %90'ından fazlası epitel tarafından sekrete edilir ve rete testis sayesinde eferent tübüllerde testisten ayrılan %50-90 arasında protein ile birlikte tekrar absorbe olur. Sıçanlarda postnatal gonad gelişiminde farklılaşmanın eferent tübül epitelinde gerçekleşen sıvı transportu ile ilişkili olduğu ve bunun spermatogenezin tamamlanmasından önce geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle sıvının önce rete testisten ve sonra seminifer tübüllerden dolması eferent tübüllerin farklılaşması ve fonksiyonunun ana belirleyicisi olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada NOA hastalarında postmiyotik ve myotik arrest mevcut hastalarda normozoospermik erkeklerle farklı olmayan kaput epididimis çapının bulunması muhtemelen eferent tübüllerin çapının spermatozoa sayısından çok sıvı miktarı ile ilişkili olduğu kavramı ile uyumludur. Çapı küçülmüş seminifer tübüllerinde epitel hücrelerinin bulunmadığı SCO/HYAL grubunda lümen bulunmaması bu hipotezi pekiştirmektedir ve NOA hastalarında kaput epididimis çapının azalması testiküler sıvı sekresyonunun azalmasının bir sonucu olabilir. Buna dayanarak, US kaput epididimis çapının NOA hastalarında normozoospermik erkeklere oranla daha düşük olması testiküler disfonksiyon ile ilişkili düşünülmüştür.

Bu çalışmadaki bulgular infertil erkeklerin değerlendirmesinde yararlı olabilecek tekrarlanabilir US parametreleri sunmaktadır fakat bu bulguların klinik önemi henüz belli değildir. NOA etiyojisi bu çalışmada spesifik etiyojisi saptanma oranı düşük olduğundan dolayı istatistiksel analize dahil edilmedi. Fakat testiküler histolojinin yanı sıra NOA etiyojisinin de kaput epididimis çapına etkisi daha geniş çalışmalarla araştırılarak değerlendirilebilir ve böylece gelecekte tedavi algoritmasında yol gösterici olabilir.

#### Çeviri

**Prof. Dr. Barış Altay, Dr. Mehmet Şahin**

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı**



# Psikolojik ve kişilerarası etmenlerin cinsel fonksiyon üzerine etkileri

Arş. Gör. Zeynep Özkan<sup>1</sup>, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

## Giriş

Cinsel işlev bozukluğu, cinsel istek ve cinsel yanıt döngüsünü oluşturan psikofizyolojik değişikliklerde, kişiler arası güçlülere ve strese neden olacak düzeyde bozulma olarak tanımlanmaktadır (1). Cinsellik bireysel gelişim, psikoloji, kişiler arası ilişkiler ve biyoloji gibi etmenler tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir. Cinsel sorunların ortaya çıkmasında kişide işlev bozukluğu gelişmesine neden olabilen, kişiyi yeterli yanıtta işlev bozukluğuna sevk edebilen ve işlev bozukluğunu devam ettirici pek çok etmen bulunmaktadır. Psikolojik ve kişiler arası etmenler de bu etmenler arasında yer almaktadır (2, 3, 4, 5).

Bu makalede psikolojik ve kişiler arası etmenlerin cinsel fonksiyon üzerine etkileri hakkında literatürde yer alan bilgilerin gözden geçirilmesi hedeflenmiş, konu ile ilgili bilgi sağlamak amaçlanmıştır.

## Psikolojik etmenler ve cinsel fonksiyon

Ülkemizde toplumsal, kültürel, sosyal etmenlerin ve dini inançların etkisi nedeniyle cinsellik, rahatça soru sorulamayan, konuşulamayan bir konu olmaya devam etmektedir (2,6). Bu etmenler cinsellik alanında bilgisiz, deneyimsiz, kendini ve karşı cinsi tanımayan, özgüveni düşük, takıntılı, ketlenmiş ya da tam tersine abartılı söylem ve beklentiler sergileyen bireylerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (3).

Cinsel fonksiyon değerlendirilirken bireylerin cinsel öyküsü, şimdiki cinsel hayatları, ilişkinin kalitesi, duygusal sağlıkları, yaşamlarını etkileyen etmenlerin yanı sıra, geçmiş tecrübelerini tanımak ve şimdiki problemlerine yardımcı olabilmek için psikoseksüel ve gelişimsel öykü de alınmaktadır (2). Bu açıdan cinsel kimlik gelişimi, ilk cinsel ilişki, travma, psikiyatrik bozukluklar gibi etmenlere değinmekte fayda vardır.

## Cinsel kimlik gelişimi-puberte

Doğumdan önce, insanda cinsel tepki döngüsü başlamaktadır. Erkek fetüs anne karnındayken ereksiyon olmakta ve hatta bazıları ereksiyonla doğmaktadır. Dişi cinsel tepki döngüsü de doğum öncesinde işlevselleşmektedir (7).

Psikolojik gelişme de yine doğumdan önce başlayıp yaşam boyu devam eden bir süreçtir. Kişiler zamanla bir çok cinsel ve kişiler arası yetenekler geliştirir. Anne babaya sevgi bağının niteliği, çocuğun gereksinimlerini bilme ve gidermede bakıcının yeteneği cinsel konforu ve kimliği beslemede önem taşımaktadır (2).

Her çocuk bir erkek ya da bir kız olarak cinsel bir kimlik geliştirir. Cinsel hislerin başlangıcı için puberte önemli bir tetikleyicidir. Cinsel duyguların, düşüncelerin ve cinsel cazibenin gelişimiyle ilişkili böbrek üstü bezlerin olgunlaşması ve adrenal hormonların sekresyonu 10 yaş civarında olmaktadır. Erotik fantezi her iki cinsiyet için de yaşamın onuncu yılında görülmekte ve bu fanteziler çocuğun cinsiyet kimliğinin formasyonunu, cinsel oryantasyonunu ve cinsel kodunu yansıtmaktadır. Cinsel olarak atipik olan adolesanlar gay veya lezbiyen olabilmekte ve oldukça nadir durumlarda da cinsiyet kimlik bozukluğu veya parafil (röntgencilik, teşhircilik, sadizm, pedofili vb.) görülebilmektedir (2).

Vücut adolesan dönemi boyunca gelişirken, cinsel hislerin terbiyesi, deneyim ve duyguların erkek ve kadınlarda nasıl ifade edilmesi gerektiği hakkında kişi, akranlarından, öğretmenlerinden, akrabalarından seks hakkında dinsel, kültürel ve sosyal mesajlar almaktadır. Erkekler cinsel ilişkiyi başlatıcı, kadınlar ise cinsel ilişkinin devamına izin veren veya vermeyen konumdadır (gate-keepers) şeklindeki sosyoseksüel şifreler toplumda kabul görmektedir. Buna göre, kadınlar cinsiyete bağlı kültürel yasaklamalara ve beklentilere daha uyumlu olduklarından, kadınlar için erotik olarak plastik deyimini kullanılmaktadır. Bu nedenle ka-

dınların yetişkinlikte cinsel problemlerde yüksek insidansa sahip olma eğiliminde oldukları bildirilmektedir (2).

### İlk cinsel ilişki ve etkisi

Çoğu kadın içinde bulunduğu toplumun değer yargıları ve kadına atfedilen cinsel rollere bağlı olarak ilk cinsel ilişkilerinde korku, tedirginlik ve çatışma yaşayabilmektedir. Birçok toplumda, evlilik dışı cinsel ilişkiye karşı birtakım kültürel tabular söz konusudur. Bazı toplumlarda ise çiftin evlilik öncesinde cinsel ilişkiye girmesi hatta ilk çocuğun evlilik öncesinde olması beklenebilir (7, 8).

Literatürde erkekler için serbest testosteron düzeyinin koitusun başlaması ile bağlantılı olduğu, buna karşılık kadınlar için hormonların doğrudan etkiye sahip olmadığı, sosyal etkenlerin (ebeveynlerin eğitimi, dindarlığı vb.) daha fazla etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (2).

### Travma

Travmatik veya küçük düşürücü, utandırıcı cinsel başlangıç veya cinsel ilişkinin, sonraki cinsel anksiyete, hoşlanmama ve zorluklar ile uyumlu olabileceği, cinsel yanıt tepkilerini engelleyebileceği belirtilmektedir. Örneğin tecavüz yaşayan bir kişi için orgazm kontrolün kaybedilmesi anlamına geldiğinden tamamen kendi rızasıyla bir cinsel ilişkiye katılsa bile kendisini orgazma bırakamaz ve cinsel ilişkiden zevk alamaz. Cinsel işlev bozukluklarının tecavüzden yıllar sonra da sürebildiği belirtilmektedir (2, 5).

### Cinsel istismar

Cinsel istismar yetişkin dönemdeki cinsel işlev bozukluğu, yüksek riskli cinsel davranış ve artmış yetişkin psiko-patolojisi için bir risk etmeni olarak görülmektedir (2).

Cinsel istismara uğrayan kadınlarla yapılan bir çalışmada cinsel organın zorla gösterilmesi, genital manipülasyon, vajinal penetrasyon gibi 11 farklı istismar tesbit edilmiştir. Bu çalışmaya göre kadınların %12'si yaşamları boyunca en az bir kez cinsel istismara maruz kalmıştır. Birden fazla istismara uğrayan kadınların %81'i bir işlev bozukluğu bildirmiştir (9).

Cinsel istismar ne kadar önce olursa yetişkinlikte risk alan cinsel davranışlara katılma olasılığının da o kadar yüksek olduğu belirtilmektedir (2).

### Fiziksel, cinsel baskı, şiddete maruz kalma

Çocukluk çağında fiziksel şiddete maruz kalmak veya

şahit olmak cinsel işlev bozukluğu için diğer risk etmenidir. Literatürde geçmişte cinsel baskı ve eşinin fiziksel kötüye kullanım öyküsü olan kadınların disparoni de dahil, değişik cinsel işlev bozukluklarından yakındıkları bildirilmektedir. Yine çocukluğunda cinsel olarak sarkıntılığa uğramış kadınların bu cinsel deneyimleri kişisel şiddet olarak algıladıkları bildirilmektedir. (2).

### Psikiyatrik bozukluklar

Cinsel işlev bozuklukları ile psikiyatrik bozukluklar arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Primer olarak ortaya çıkan bir cinsel işlev bozukluğu, kişide zamanla depresyona, anksiyete bozukluğuna, çeşitli uyum bozukluklarına (kişilik bozuklukları) ve sifofreni gibi diğer ruhsal bozukluklara ya da kişilerarası ve aile içi ilişkilerinin bozulmasına yol açabilmektedir (10, 11).

### Kişilik bozuklukları

Kişilik bozukluklarının cinsel arzu, samimiyet ve çiftlerin bağlılığındaki zorluklarla ilişkili olduğu görülmektedir (2). Obsesif kompulsif bozukluğun hastaların kendi içinde veya köken aldığı aile içindeki ciddi cinsel çatışmalara karşı bir reaksiyon olarak geliştiği belirtilmektedir (12).

Kişilik bozukluğunun türüne göre kişilerin yüksek veya düşük cinsel benlik saygısı-cinsel güven gösterdikleri, cinsel uyarılara hiç cevap vermemekten, heyecan arama ve herkes ile rastgele cinsel ilişki tarzına kadar çok çeşitli cinsel davranışlar sergiledikleri bildirilmektedir (2).

### Anksiyete-depresyon

Anksiyete, cinsel işlev bozukluklarında genelde en sık görülen etiyolojik faktör olup kaynağı ne olursa olsun cinsel yanıtı eşlik eden haz hissini engeller. Psikik kaynaklı cinsel işlev bozukluklarının çoğunluğu fobik bir özellik taşır. Cinsel davranış hoş olmayan bir biçimde, çoğunlukla hayal kırıklığı ve gerginlikle, yani olumsuz bir yaşantı ile son bulur (10).

Anksiyete cinsel işlevi her zaman bozmamakta burada anksiyete düzeyi ve öyküsü önem taşımaktadır. Orta düzeydeki bir anksiyete cinsel arzuyu katalize edebilirken yüksek düzeydeki bir anksiyete cinsel işlevi bozmaktadır (2). Benzer şekilde, cinsel istek ve tatminde azalma, yetersiz lubrikasyon, cinsel ilişkide ağrı, orgazm ve uyarılma sorunlarının depresyonu olan ve depresyon tedavisi alan kadınlarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir (13, 14).

Daha güvenilir bir zevk isteğini yansıttığı için depresif kişilerin mastürbasyon gibi bireysel cinsel aktivitelere daha arzulu oldukları savunulmaktadır (14).

Eretil disfonksiyonun ve beraberindeki psikolojik sıkıntının depresif hastalığın gelişimini tetikleyebileceği veya depresyonun erektil disfonksiyona sebep olabileceği belirtilmektedir (15). Yine, depresyon ve öfkenin erektil disfonksiyon ile ilişki içinde olduğu bildirilmektedir. Literatürde öfkenin ikili ilişkilerde cinsel isteği ve uyarılmayı engelleyen bir etmen olduğu, cinsel disfonksiyonu bulanan erkeklerin daha fazla kişilerarası kaygı yaşadıkları, öfkenin bu kişilerde oldukça belirgin olduğu belirtilmektedir (2, 16).

Anksiyete veya depresyonun cinsel şikayetin bir nedeni veya bir sonucu olup olmadığı belirlenmeye çalışılmaktadır. Önceden depresyon varsa bu durum cinsel bozuklukla birlikte tedavi edilmelidir. Cinsel işlev bozukluğuna katkıda bulunan etmenler olarak antidepresanların ve antianksiyetik ilaçların rolü değerlendirilmeli ve etkili olduğu saptanırsa tedavide değişiklik yapılmalıdır (2).

### Stres

Bazı bireyler stres karşısında daha dayanıklı iken, bazıları daha savunmasız ve duyarlıdır. Stres etmenleri, kişilerin koruyucu etmenlerinden daha fazla olduğunda kişiler strese yenilebilir. Bu durum cinsel arzu ya da performansını azaltabilir, seksüel disfonksiyonu hızlandırabilir (2, 4).

### Disparoni ve vajinismus

Psikolojik etmenlerin çoğu disparoni yakınması ile ilişkilidir. Bu etmenler arasında çocukluk çağı cinsel travması, fobiler, düşmanlık ve özellikle de anksiyete ve depresyon vardır. Performans anksiyetesi, felaket düşünceleri ve aşırı ihtiyat durumu daha da kötüye götürmektedir (2).

Vajinismus kadının kendisini eksik ve eşine karşı suçlu hissetmesine neden olurken erkeğin, eşine karşı öfke, bu durumu istenmeme, reddedilme olarak yaşadığı için ereksiyon güçlüğü yaşamasına neden olabilir. Bazen eşlerin bekaret konusunda şüphe duymalarına, sıklıkla adli olaylara, boşanmaya, tecavüz girişimi ya da fiziksel şiddet davranışlarına neden olabilir (3).

### İnfertilite

İnfertilite evlilik ilişkisini etkilediğinden, genellikle bunu takiben cinsel işlev ve memnuniyette bozulmalar gündeme gelmektedir. Özellikle siklusun fertil zamanları

sırasında cinsel ilişkide bulunma gerekliliği, cinsel ilişkinin ev ödevi gibi yaşanmasına yol açmaktadır. Kişiler, infertiliteden dolayı cinsel olarak kendilerini yetersiz hissedebilir, cezalandırıldıkları düşüncesine kapılabilirler; özellikle ümitle beklenen premenstruel dönemde gebeliğin gerçekleşmediğini gösteren mensturasyonun başlaması, yoğun depresif duygular yaşanmasına yol açabilir (5).

### Vücut görüntüsü

Vücut görüntüsü kadın ve erkeklerin cinsel olarak kendine güvenmesine yardım etmektedir. Kadınlar vücut ağırlıkları ve şekli hakkında kaygılanırken, erkekler penis boyutu hakkında rahatsız olma eğilimindedir (2).

Kadın güzelliğinin ve arzulanırlığının kültürden kültüre farklılık gösterdiği unutulmamalıdır. İncelik batı ülkelerinde sosyal olarak değerli iken, dünyanın diğer bölgelerinde daha dolgun kadınların cinsel olarak çekici olduğu düşünülmektedir (2).

Faith ve Schare (1993) cinsel işlev ve bedensel görünüş üzerine kişilerin aşırı odaklanması arasındaki ilişkiye bakmış, olumsuz vücut görünüşünün cinsel tecrübenin daha az olduğu durumlarla ilişkili olduğu ve olumsuz beden imajının cinsel deneyimleri azalttığı sonucuna varmışlardır (17).

### Kişiler arası etmenler ve cinsel fonksiyon

Kişilerarası iletişim, cinsel disfonksiyonda büyük rol oynamaktadır. İletişim eksikliklerinin ve engellerinin fiziksel bir nedene bağlı olmayan cinsel işlev bozukluğunun ortaya çıkmasında ve devam etmesinde rol oynadığı ve tedavi sonuçlarını etkileyebildiği belirtilmektedir (18, 19, 20).

Cinsel yaşamda meydana gelen sorunların iletişim tarzının olumsuzlaşmasına ya da iletişim tarzlarında meydana gelen sorunların cinsel yaşamın olumsuz bir şekilde etkilenmesine, sorunun ilerlemesine ve devam etmesine yol açabildiği bildirilmektedir (21).

Örneğin kişiler arası etmenlerin düşük cinsel arzunun belirleyicilerinden birisi olduğu belirtilmektedir. Literatürde düşük arzulu bireylerin ve partnerlerinin ilişki memnuniyeti ve uyumunun düşük olduğu, partnerinde hipoaktif cinsel istek bozukluğu bulunan çiftlerin mutlu evlilik skalasından daha düşük puanlar aldıkları bildirilmektedir (2).

Evlenmeden önce eş ile tanışma şekli, görüşme süresi, evlenme şekli, eşler arasındaki ilişkinin niteliği, akrabalık/yakın aile ilişkisi olup olmadığı, evlilikte uyulması gereken

gelenek ve görenekler, eşinin sevmediği özellikleri, evliliğini nasıl değerlendirdiği, eşinin cinsel konulardaki bilgi düzeyi ve evini paylaştığı kişi sayısı gibi pek çok faktörün cinsel yaşamı etkileyebileceği belirtilmektedir (6).

Bu nedenle cinsel fonksiyon değerlendirilirken çiftler arasındaki ilişkinin niteliği, aile ilişkileri, sevgi-samimiyet ve tüm bu etmenler göz önünde bulundurulmalı, bireylere bu yönüyle de yaklaşılmalıdır.

### Aile ilişkileri

Literatürde cinsel fonksiyon bozukluğu olan kişilerin daha fazla ebeveyn ve kardeş kaybı/ayrılığı yaşadıkları bildirilmektedir (5).

Vajinismusun genel olarak tutucu çevrelerde, alt kültürlerde yetişen, muhafazakar ailelerde büyüyenlerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Bu kadınların evlilik ilişkilerinin genel olarak iyi olduğu, eşlerinin çoğunlukla anlayışlı, bağımlı ve pasif kişilik özelliklerinin bulunduğu bildirilmektedir. Ailelerin sorunu öğrenmesi ve devreye girmesi kimi zaman çifti tedaviye motive etmek açısından yararlı olsa da, çoğunlukla sorunun daha da komplike olmasına ve çözümün zorlaşmasına yol açtığı savunulmaktadır (3).

### İlişkide uyumsuzluk

İlişkideki uyumsuzluklar cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu gibi devam ettirici de olabilir. Literatürde cinsel işlev bozukluğu vakalarının bir nedeninin de ilişkideki uyumsuzluk olduğu bildirilmektedir. Yakınlık olan ilişkilerde cinsel mutluluk da vardır. Yakınlık kurmakla ilgili zorluğu olan bireylerin bireysel psikopatolojileri cinsel işlev bozukluğunun devamında önemli rol oynamaktadır (5).

Şahin ve ark. (2012)'nin araştırmasında ister hafif düzeyde, ister daha ciddi düzeyde olsun cinsel işlev sorunlarının ve cinsel yaşamdan doyum alma sorunlarının, kişilerin kendilerinden, yaşamdan ve ilişkilerinden duydukları memnuniyetsizlik ve kişilerarası tarzlarındaki olumsuzluklarla bağlantılı olduğu belirlenmiştir (16).

Kelly, Strassberg ve Turner (2004), anorgazmik kadın partneri olanlar ile sorunu bulunmayan grupla iletişim ile ilgili görüşme yapmış ve bu verileri karşılaştırmıştır. Buna göre anorgazmik kadın partneri olanların diğer gruba göre cinsel faaliyetleri tartışmada çok daha fazla rahatsızlık hissettikleri bulunmuştur. Ayrıca, çalışma sonunda cinsel zorlukların sorumlusu olarak kadının görüldüğü belirlenmiştir (22).

Cinsel işlev bozukluğu olmayan çiftler ile orgazm bozukluğu yaşayan çiftler karşılaştırıldığında, anorgazmik kadın partnerleri olan çiftlerin cinsellik ve cinsellik dışı konularla ilgili iletişimlerinde suçlayıcı ve anlayıştan yoksun tavır sergiledikleri saptanmıştır (21).

### Eşler arasındaki ilişkinin niteliği - cinsel fonksiyon ve kişiler arası ilişkiler

Etkili iletişimin cinsel uyum için önemli olduğu kabul edilmiştir. Literatürde bazı iletişim problemlerinin cinsel disfonksiyonu olan çiftlere özgü olduğu belirtilmektedir. Örneğin, orgazm bozukluğunun ortaya çıkmasında ve bozukluğun devam etmesinde iletişim eksikliği, iletişimdeki güven eksikliği ve engellerin etkili olduğu öne sürülmektedir. İletişim sorunlarının cinsel işlev bozukluğunun nedenleri arasında yer alması gerektiği savunulmaktadır (16, 21).

Zayıf ilişkilere sahip kadınların cinsel ilişkiden kaçınarak ilişkilerindeki memnuniyetsizliklerini yansıtabileceklerine inanılmaktadır. Erkeklerde ise cinsel işlev bozukluğunun eşler arasındaki tartışma seviyeleriyle ilişkili olduğu savunulmaktadır (2).

Prematür ejakülasyon, kişinin diğer insanlarla olan ilişkilerini etkilemektedir. Literatürde böyle kişilerin diğer insanlarla ilişki kurmakta ve sürdürmekte zorluk çektiği, karşılıklı güvensizlik ve cinsel tatminsizlik arasında ilişki olduğu, eşlerine güven duymadıkları ve kendilerini aldatabileceğine inandıkları belirtilmektedir. Prematür ejakülasyonlu bireylerin eşlerine bakıldığında ise bir kısmının anlayışlı olduğu ve eşini desteklediği, bir kısmının ise çok kızgın olduğu, hayal kırıklığı yaşadığı ve suçlamalarda buldukları bildirilmektedir (10).

Altta yatan ilişki dinamiklerinin göz ardı edilerek sadece cinsel işlev bozukluğuna odaklanan tedavinin başarısız olacağı, cinsel işlev bozukluğu tedavi edilse bile bunun geçici olacağı, partnerlerden birinde veya her ikisinde psikolojik semptomların gelişebileceği belirtilmektedir (2).

Stravynski ve ark. (1997), cinsel problemler, kişiler arası ilişkiler ve tedavi sonucuna yönelik bir çalışma yapmışlar ve kişiler arası ilişkiler üzerine odaklanmanın sadece cinsel problemler üzerine odaklanan diğer tedavilerden daha etkili olduğunu göstermiştir (23). Hawton ve ark. (1992) ise, çiftlerin ilişki kalitesinin tedavi sonucu ile ilgisinin olmadığını erkek partnerin motivasyonunun başarılı sonuç elde etmede daha önemli olduğunu bulmuştur (24).

Tedavi sürecine mümkünse partnerin de katılması, kişiler arası ilişkinin değerlendirilip hem ilişkinin hem de cinsel güçlüklerin birlikte tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir (2).

### Sevgi ve samimiyet

Cinsel fonksiyonu etkileyen psikolojik ve kişilerarası etmenler arasında sevgi ve samimiyet de önem taşımaktadır (4).

İçtenliğini, samimiyetini belli etmeyen, çocuklarına sevecen olarak dokunmayan ve hislerini aktarmayan ebeveynler ile büyüme çocuğun özgüvenini zayıflattığı gibi erişkin dönemde sağlıklı, samimi ilişkiler kurmasını engelleyebilir, sağlıklı erişkin cinsel gelişimini geciktirebilir (2).

Yine, evlilikte aşk, sevgi, duygusal yakınlık önemlidir ve cinsel tatmin ve zevkin sürdürülmesi için gerekli olduğuna inanılmaktadır. Bilimsel olarak kanıtlanmamasına karşılık çoğu kişi için aşk, güçlü ve memnuniyet verici kişiler arası ve cinsel samimiyeti sürdürmek ve beslemek açısından yaşamsal bir kaynaktır. Partnerler arasındaki aşk ve özenin kalitesini tartışmayan veya göz önüne almayan tedavinin başarısızlığa uğraması muhtemeldir (2, 4).

### Kaynaklar

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental bozuklukların tanınması ve sayımsal el kitabı. Dördüncü Baskı. Köroğlu E (Çev. Editörü). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995.*
2. Althof SE et al. *Cinsel işlev ve işlev bozukluğunun psikolojik ve kişiler arası boyutları (İçinde) Seksüel tıp erkek ve kadında seksüel fonksiyon bozuklukları. Kadioğlu A. (Çev.). İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2005; 75-109.*
3. İncesu C. *Cinsel işlevler ve cinsel işlev bozuklukları. Klinik Psikiyatri, 2004; 3: 3-13.*
4. McCabe M, Althof SE, Assalian P, Chevret-Measson M, Leiblum SR, Simonelli C et al. *Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. The Journal Of Sexual Medicine, 2010; 7: 327-336.*
5. Tashbulatova D. (Dnş: Doç. Dr. Atilla Arıdoğan). *İnfertil kadınlarda cinsel fonksiyonlara etki eden faktörler. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Adana, 2007.*
6. Kütmeç C. *Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu ve hemsirelik bakımı. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2009; 4: 111-136.*
7. Sağlık Bakanlığı. *Cinsellik ve cinsel sağlık. (İçinde) Üreme sağlığına giriş katılımcı rehberi. Ankara, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005.*
8. Sancak P. (Dnş: Prof. Dr. Ateş Karateke). *Pelvik organ prolapsusu ve/veya inkontinansı olan kadınlarda cinsel disfonksiyon ve pelvik organ prolapsusu/ıdarar inkontinans cinsel fonksiyon sorgulaması ( PISO-12) formunun validasyonu. T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2008.*
9. Öberg K, Fugl-Meyer KS, Fugl-Meyer AR. *On sexual wellbeing in sexually abused swedish women: epidemiological aspects. Sexual and Relationship Therapy, 2002; 17: 329-341.*
10. Çavaş Ş. (Dnş: Doç. Dr. Medaim Yanık). *Cinsel işlev bozuklukları polikliniğine başvuran vajinismus ve prematür ejakülasyon olgularında psikiyatrik komorbiditenin araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2008.*
11. İncesu C. *Cinsel işlev bozukluklarında ilk basamak değerlendirme ve ayırıcı tanı. Psikiyatri Dünyası, 1999; 2: 39-48.*
12. Van Minnen A, Kampman M. *The interaction between anxiety and sexual functioning: a controlled study of sexual functioning in women with anxiety disorders. Sexual and Relationship Therapy, 2000; 15: 47-57.*
13. Shen WW, Urosevich Z, Clayton DO. *Sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors. The Journal of Reproductive Medicine, 1999; 44: 535-542.*
14. Frohlich P, Meston C. *Sexual functioning and self-reported depressive symptoms among college women. Journal of Sex Research, 2002; 39: 321-325.*
15. Seidman SN. *Exploring the relationship between depression and erectile dysfunction in aging men. Journal of Clinical Psychiatry, 2002; 63: 5-12.*
16. Şahin NH, Batıgün AD, Pazvantoğlu EA. *Cinsel işlevlerdeki sorunlarda kişilerarası tarz, kendilik algısı ve öfkenin rolü. Türk Psikiyatri Dergisi, 2012; 23: 18-25.*
17. Faith MS, Schare ML. *The role of body image in sexually avoidant behavior. Archives of Sexual Behavior, 1993; 22: 345-356.*
18. Byers ES. *Relationship satisfaction and sexual satisfaction: a longitudinal study of individuals in long-term relationships. Journal of Sex Research, 2005; 42: 113-118.*
19. Litzinger S, Gordon KC. *Exploring relationships among communication, sexual satisfaction and marital satisfaction. Journal of Sex & Marital Therapy, 2005; 31: 409-24.*
20. Metz ME, Epstein N. *Assessing the role of relationship conflict in sexual dysfunction. Journal of Sex & Marital Therapy, 2002; 28: 139-64.*

21. Kelly MP, Strassberg DS, Turner CM. Behavioral assessment of couples' communication in female orgasmic disorder. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2006; 32: 81-95.
22. Kelly MP, Strassberg DS, Turner CM. Communication and associated relationship issues in female anorgasmia. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2004; 30: 263-276.
23. Stravynski A, Gaudette G, Lesage A, Arbel N, Petit P, Clerc D et al. The treatment of sexually dysfunctional men without partners: a controlled study of three behavioural group approaches. *The British Journal of Psychiatry*, 1997; 170: 338-344.
24. Hawton K, Catalan J, Fagg J. Sex therapy for erectile dysfunction: characteristics of couples, treatment outcome and prognostic factors. *Archives of Sexual Behavior*, 1992; 21: 161-75.

# Menopoz döneminde cinsellik

Öğr.Gör. Handan Özcan<sup>1</sup>, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gümüşhane Üniversitesi;

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Dünya Sağlık Örgütü menopoza, over aktivite kaybından dolayı menstruasyonun sona ermesi olarak tanımlamaktadır. Menopoz yaşı, toplumlar ve bireylere göre değişiklik göstermekle beraber, genel olarak 45–55 yaşları arasında görülür (1).

Premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemleri içine alan klimakterium, kadının üreme çağından üreme sonrası çağa geçişini gösteren bir evredir. Menopoz, yani over aktivitesinin yitilmesiyle menstruasyonun kalıcı olarak sonlanması, klimakterium dönemi içinde önemli bir noktadır (2).

Perimenopozal Türk kadınlarından elde edilen verilerde, cinsel disfonksiyonun yüksek oranda görüldüğü ve cinsel disfonksiyon ile yaşam kalitesi skorları arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (3). Yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü kadınlardaki cinsel sorunlar ve orgazm yetersizlikleri Asyalı kadınlarda, Avrupalı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (4).

Bireyin utanç, sıkıntı, hayal kırıklığı, stres, ya da öfke durumları yaşadığı anda direkt ilişkisini etkilemesinden dolayı, çiftlerin refahı için hastalığın geniş boyutta incelenmesi gerekmektedir. Mutlu bir ilişki; psikolojik, fiziksel, duygusal tatmin ve cinsel istek ile doğrudan ilişkilidir (5,6).

Cinsel sorunlar, orta yaştaki kadınların yaşamı boyunca yaygın görülmektedir. Menopozda hormon seviyesindeki değişimlere rağmen, cinsel işlev bozukluğu, psikolojik- fiziksel rahatsızlıklar ve antidepresan gibi ilaç tedavilerine başlamaya sebep olmaktadır (7).

Menopoz, orta yaştaki kadınlarda cinsellikle ilgili değişikliklerin fiziksel ve anatomik etkileri olduğu kadar psikolojik etkilerin de ortaya çıktığı bir dönemdir. Bu dönemde kadının cinsel yaşamını etkileyen değişiklikler şunlardır:

## 1- Hormonal değişiklikler

Menopoz geçiş döneminde, östrojen seviyesindeki dalgalanmadan dolayı menstruasyon değişiklikleri görül-

mektedir. Bu yüzden adet düzensizlikleri, yoğun kanama, östrojen yetersizliği nedeniyle anksiyete, uyku bozuklukları ve vazomotor semptomları yaşanır. Kadın bu süreçte vajinal kuruluk, orgazm yada uyarılma sorunları yaşamaya başlar. Menopoz dönemde östrojen seviyesinin düşmesine rağmen, testosteron aniden değişmez, yavaş yavaş azalma görülür. Kontrasepsiyon yöntemi olarak kadınlara bu dönemde, 1 yıl boyunca doğum kontrol hapları önerilmektedir (7).

## 2- Cinsel fonksiyon değişiklikleri

Bu dönemde cinsel kimlik değişiklikleri de ortaya çıkmaktadır. Meme ve genital sistemde değişiklikler nedeni ile meme ve genital hassasiyet azalır ve mukoza atrofi sonucu vajinada kuruluk oluşur. Koku, tat ve dokunma gibi duyu organlarında yaşlanmaya bağlı olarak duyu kaybı vardır (8).

Menopoz geçiş yaşlanma sürecinde, fiziksel ve psikolojik değişiklikler cinsel işlev bozukluklarına yol açar. Östrojen eksikliğine bağlı vajen epitelinde atrofi oluşumu ve kuruluk direkt cinsel birleşmeyi etkilemektedir. Cinsel yaşlanmayla vajen ve serviksde kan akımı ve sekresyon azalır, cinsel uyarılma ve ilişki sıklığında düşüş meydana gelir (9). Düzenli seks hayatı olanlarda bu değişiklikler daha az görülmektedir.

## 3- Psikolojik değişiklikler

Menopoz, kadının cinsel yaşamının fiziksel ve anatomik değişikliklerden olduğu kadar psikolojik değişimlerden de etkilendiği bir dönemdir (10). Hormonlardaki azalma ile birlikte menopoz döneminde, özellikle depresyon ve anksiyeteye sık rastlanır. Hormonlardaki değişiklikler perimenopoz dönemde duygulanım bozukluklarının sık görülmesine neden olur. Depresyon ve anksiyetenin yüksek olması da cinsel doyumu olumsuz etkileyen etmenlerdendir (11). Çalışmalar bazı kadınların menopoza herhan-

gi bir gerilim hissetmeden, doğal bir yaşam dönemi olarak karşıladığını (12), bazılarının ise menopozun kadını depresif, irritabl yapacağı, artık gerçek bir kadın olunamayacağı düşüncelerini taşıdığını bildirmektedir (13). Kadın cinsel disfonksiyonu serotonin ve antidepresan kullanan bireylerde çok sık görülmektedir. Tedavi başlangıcında geç uyarılma, orgazm sorunları, libido kaybı görülürken uzun süreli tedavilerde bu şikâyetler görülmemektedir (14).

#### 4- Sağlık durumu ile ilgili değişiklikler

Menopoz, aynı zamanda yaşlanma ile birlikte seyreden bir olaydır. Yaşlanma ile birlikte tıbbi hastalıklarda artmaktadır. Menopozal dönemde kadın cinsel fonksiyonunu etkileyebilen ve disfonksiyona zemin hazırlayan durumlar; kronik hastalıklar, endokrin, diyabet, renal, hepatik, vasküler, nörolojik, musküler, immunolojik hastalıklar, cerrahi operasyonlar, jinekolojik operasyonlar, cerrahi menopoz, kanser, kemoterapi, radyoterapi, antihipertansif, antipsikotik ve antidepresan ilaçlar, ürolojik, urogenital sorunlar, üriner inkontinans, dispareni gibi sağlık sorunlarıdır. Örneğin vulvektomi (15), mastektomi (16) gibi cerrahi operasyonlar, cinsel ilişkiyi direkt azaltmaktadır (17).

Menopozdan sonra yaşam kalitesi düşmektedir ve bu dönemdeki kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar da sık görülmektedir. Cinsel aktivitenin, kardiyak bir risk olmasından dolayı; cinsel disfonksiyon ve kardiyak hastalıklar arasındaki ilişkinin klinik yönetimi sağlanmalı ve cinsel aktivite, hastalığın derecesine göre sınırlandırılmalıdır (18, 19).

Orta yaştaki kadınlarda en sık görülen cinsel zorluklar; cinsel ilgi kaybı, rahatlamada yetersizlik, dispareni, uyarılmada zorluk ve orgazm olamamadır. Perimenopozal kadınların yaklaşık %10-15'inde cinsel arzu yokluğu, %5'inden azında ise orgazm olamama rapor edilmiştir (20). Dispareninin sebepleri incelenileceği zaman; vajinal kuruluk, vajinismus, vestibülit ve vulvodini gibi durumların değerlendirilmesi gerekmektedir (21).

Avrupa ülkelerinde 1805 postmenopozal dönemde olan kadınlarla yapılan çalışmada, kadınların %34'ünde cinsel isteğin azaldığı, %54'ünde cinsel ilginin azaldığı ve %71'i ise aktif cinsel yaşamın sürdürülmesinin çok önemli olduğunu söyledikleri bulunmuştur (22).

Orgazm olamamanın sebeplerine baktığımızda; ilişki sorunları, geçmiş cinsel istismarlar, kronik hastalıklar (Kalp yetmezlikleri, renal hastalıklar, diyabet, hipertansiyon gibi), pelvik bozukluklar (cerrahi, radyasyon, travma) ve

antidepresan ilaçların kullanımınıdır (7).

Yayınlanan birçok çalışma; orta yaşlardaki ve menopoza geçiş dönemindeki kadınlarda, cinsel isteğin oluşmasında sosyokültürel etkileşimlerin, tıbbi hastalıklar ve tedavilerinin, geçmiş cinsel tecrübelerinin, stres faktörleri ile akıl sağlığı problemlerinin, menopoz durumundan daha anlamlı belirteçler olarak ortaya koymaktadır (23, 24).

Ev, iş ve stresle baş etme önemli bir faktördür. Emeklilik, eşten boşanma, çocuklardan ayrılma, emeklilik, kendisi yada eşindeki kronik hastalıklar, ekonomik problemler perimenopozal dönemde cinsel sorunlara sebep olmaktadır (25). Düşük beden imajı, kendine güvenin azalması ve kilo almadan dolayı kadınlarda cinselliğe karşı isteksizlik meydana gelmektedir (5).

Hormonal faktörlere ek olarak kişisel ilişkiler, sosyoekonomik durum, kültürel çevre, dini inanışlar, genel sağlık ve partnerin durumu da kadınların menopoz sırasında cinselliği nasıl hissedeceğini etkilemektedir. Bazı kadınlar cinsel yönden daha az çekici hissederler veya vücutlarından hoşnutsuzdurlar (26).

Kadının sosyal ve ekonomik var oluşunun çocuk doğurma ile ilişkili görüldüğü kültürlerde, üreme işlevinin bitmesi cinsellik eyleminin tamamlandığı anlamına gelmektedir. Bizim toplumumuzda, bazı kadınlar menopoza girdikten sonraki bu döneme çocukların evlenmesi, sorunların doğması rastlar, kendilerine cinselliği yasaklarlar. Menopoz döneminde cinsel doyum ve işlev sorunlarının oluşmasında, biyolojik etkenlerden çok döneme özgü sosyal-kültürel etmenlerin, psikolojik sorunların rol oynadığı düşünülmektedir (27). Yapılan bir çalışmada, Türk kadınları menopozu doğal bir olay olarak kabul ettiğini, premenopozal ve postmenopozal dönem yaşam kalitesi skorlarının benzer olduğunu, kadınların %75.4'ünü endişelendirmediği bulunmuştur (28).

Arslan ve Altınsoy'un 300 kadınla yapmış olduğu çalışmada; cinsel problemi olan olgulardan, yalnızca %24'ünün yardım aldıkları belirlenmiştir. Bu sonuç ülkemizde cinsel sorunlar ile ilgilenen spesifik sağlık personelinin olmaması, olguların nereye başvuracakları konusunda tereddüt içerisinde kalmalarına yol açmıştır (29).

Cinsellik, fiziksel ve emosyonel sağlığın önemli bir parçasıdır. Kadınlar arasında çok yaygın olan cinsel disfonksiyonu, yaşam kalitesinin bozulmasına sebep olmaktadır. Kadın menopozla birlikte vücut imajının kaybolacağını ve kadınlık fonksiyonlarının sona ereceğinin kaygılarını



duyar. Cinsel çekiciliğinin kalmadığını düşünen kadın, cinselliğe olan ilgisini de kaybeder. Bu dönemde cinsel dis-

fonksiyonlar çok geniş boyutta ele alınmalı ve kadınlara destek olunmalıdır.

### Kaynaklar

- Oskay Ü. Menopoz ve cinsellik. 2.Uluslararası 9. Ulusal Hemşirelik Kongresi, Kadın ve Erkek Cinsel Sağlık Kursu. 9 Eylül 2003.
- Vanwesenbeeck I, Vennix P ve Wiel H. 'Menopausal symptoms' associations with menopausal status and psycho social factors. *J psychosom Obstet Gynaecol.* 2001;22: 149-158.
- Çalışkan E ve ark. Türk kadınlarının menopoza geçiş ile menopoz döneminde cinsel fonksiyonlarının ve yaşam kalitesinin kesitsel olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2010;30(5).
- Nicolosi A, Laumann EO, Glasser DB, Moreira ED, Paik A, Gingell C; Global study of sexual attitudes and behaviors investigator. Sexual behavior and sexual dysfunction safter age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology.* 2004;64: 991-997.
- Addis IB, Van Den Eeden SK, Wassel-Fyr CL, Vittinghoff E, Brown JS, Thom DH. Reproductive risk factors for incontinence study at kaiser study group. *Sexual activity and function in middle-aged and older women. Obstet Gynecol.* 2006;107(4): 755-764.
- Shifren J L, Monz B U, Russo P A, Segreti A, Johannes C B. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008;112(5): 970-978.
- Davis S, Jane F. Sex and perimenopause. *Menopause.* 2011;40(5): 274-278.
- Murray W. Decreased libido in postmenopausal women. *Nurse Pract Forum.* Dec. 2000;11(4): 219-224.
- Mattar CN, Chong YS, Su LL, Agarwal AA, Choolani M. Care of women in menopause: sexual function, dysfunction and therapeutic modalities. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37: 215-223.
- Palacios S, Tobar AC, Menendez C. Sexuality in the climacteric years. *Maturitas.* 2002; 43(1): 69-77.
- Azadeh-Ghamsari ve ark. The sexual and psychological implications of hysterectomy. *S Afr Med J.* 2002;92: 517-518.
- Kaur S, Walia I, Singh A. How menopause affects the lives of women in suburban Chandigarh, India. *Climacteric.* 2004;7: 175-180.
- Dennerstein L, Smith AMA, Morse C, Burger H, Green A, Hopper J, Ryan M. Menopausal symptoms in Australian women. *Med J Aust.* 1993;159: 232-6.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. J Clin Psychiatry.* 2001;62(3): 10-21.
- Andersen BL, Turnquist D, LaPolla J, et al. Sexual functioning after treatment of in situ vulvar cancer: preliminary report. *Obstet Gynecol.* 1988;71: 15-19.
- Huguet P, Gurgel MS, Pinto-Neto A, et al. Sexuality and quality of life in breast cancer survivors in Brazil. *Breast J* 2007;13: 537-538.
- Kaiser FE. Se xual function and the older woman. *Clin Geriatr Med.* 2003;19(3): 463-472.
- Birkhauser MH. Quality of life and sexuality issues in aging women. *Climacteric.* 2009; 12(1): 52-57.
- DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86: 175-181
- Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2009;16: 442-452.
- Harris JM, Cherkas LF, Kato BS, Heiman JR, Spector TD. Normal variations in personality are associated with coital orgasmic infrequency in heterosexual women: a population-based study. *J Sex Med* 2008;5: 1177-1183.
- Dennerstein L, Leher P, Burger H. The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. *Fertil Steril.* 2005;84: 174-180.
- Palacios S, Tobar AC, Menendez C. Sexuality in the climacteric years. *Maturitas.* 2002;43(1): 69-77.
- Hartmann U, Philippsohn S, Heiser K, Rüffer-Hesse C. Low sexual desire in midlife and older women: personality factors, psychosocial development, present sexuality. *Menopause.* 2004;11(2): 726-740.
- Amore M, Di Donato P, Berti A, et al. Sexual and psychological symptoms in the climacteric years. *Maturitas.* 2007;56: 303-311.
- Hoşcan M, Armağan A. Menopoz ve seksüalite. *Türk Androl Derg.* 2009;38: 247-250.
- Peykerli G, Ekşi A, Ertem Vehit H. Bir grup Türk kadınının menopozla ilgili duygu ve düşünceleri. *Atasu T editör. Menopoz tedavisi ve kanser. Noel tıp kitapevi.* 2001; 35-46
- Özkan S, Alataş ES, Zencir M. Women's quality of life in the premenopausal and postmenopausal periods. *Qual Life Res.* 2005;14(8): 1795-801.
- Arslan H, Altınsoy N. Klimakterik dönemde vazomotor bozukluklar ve cinsel işlevleri ile ilgili yakınmalarda hemşirelik danışmanlığının etkisi. *Kadın Cinsel Sağlığı. Hemşire Çalışma Grubu.* 2004; 360-364.

## Sıcak basmaları için östradiol ya da venlafaksin tedavisinin kadınların seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi

Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, et al.

Obstet Gynecol 2014; 124(2 Pt 1): 233-41

Klinisyenler, menopoz tedavilerine kişiselleştirme çalışmaları yapmaktadırlar. Genel olarak tedavi seçenekleri değerlendirilirken kadınların seksüel fonksiyonları gibi yaşam kalitesini etkileyen durumlar göz önünde bulundurulmaktadır. Menopozda libido, lubrikasyon, orgazmla ilişkili sorunlar artmakta ve ilişki sırasında ağrı gibi yan etkiler görülebilmektedir. Diğer menopozal semptomların tedavileri, seksüel fonksiyonları kötüleştirebilir veya artırabilir. Birkaç postmenopozal hormon tedavisinin seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırmaların büyük kısmı transdermal östrojeni değerlendirmiştir. Oral östrojen SHBG düzeyini artırmaktadır ve dolaşımdaki serbest testosteronu düşürmektedir. Bu durum teorik olarak cinsel istek ve tatmini azaltmaktadır. Kadınlar menopozal semptomlarla başa çıkmak için oral hormon terapilerini tercih etmektedir, ancak seksüel fonksiyonlara olan etkisini belirlemek için ileri araştırma gerekmektedir. Birçok kadın sıcak basmalarının üstesinden hormon tedavisi ile gelebilse de hormonal olmayan yöntemlere yönelik istek artmaktadır. Bu yöntemler arasında venlafaksin gibi selektif norepinefrin reuptake inhibitörleri yer almaktadır. Bu makalenin amacı orta yaş hastalarda sıcak basmaları için düşük doz oral östradiol ya da venlafaksin seksüel fonksiyonları üzerine etkisini belirlemektir. Kırk - 62 yaş arası kadınlarda 8 hafta içerisinde randomize kontrollü yapılan çalışmada, günde 0.5 mg oral östradiol alımı ve günde 75 mg venlafaksin kullanımının, seksüel fonksiyonları üzerine etkisi karşılaştırıldı. Female sexual function indexten karışık olarak olan 6 temel skor ve seksüel durumla ilişkili kişisel durumlar incelenmiştir. Orta yaş olup depresyonu olmayan kadınlarda, prospektif hastaların kendi ifadelerine dayanarak raporlanan seksüel fonksiyonlara dayanan sıcak basmalarına yönelik düşük doz östrojen ya da venlafaksinle çift kör randomize çalışma yapılarak değerlendirildi. Katılımcılar yaş ortalaması 54.6 olarak bulundu. (SD 3.8 yıl), %59 beyaz ırk, günlük sıcak basma sıklığı 8.1 (SD 5.3) saptandı. Female sexual function indeks skoru tüm kadınlar arasında

ortalaması 16.3 idi (SD: 11.9, n: 256) ve seksüel olarak aktif olan kadınlarda 21.7 (SD: 9.3 n: 198) idi. Composite ortalama female sexual function indeksi bazal değerden 8 haftaya kadar sürede östradiol için 1.4 olarak belirlendi (%95 güvenlik aralığında 0.4-3.2), venlafaksin için 1.1 (%95 güvenlik aralığında, 0.5—2.7) ve plasebo için ise 0.3 idi (%95 güvenlik aralığında 1.6-1.0). Female Sexual Function Index ve seksüel durumla ilişkili kişisel strese bazal değişim açısından, östradiol ve plasebo arasında (P=0.38, P=0.30) veya venlafaksin ve plasebo arasında (P=0.79, P=0.48) anlamlı fark izlenmedi. Seksüel aktif kadınlar arasında Female Sexual Function Index skoru bazal değerden östradiol için plasebo ile kıyaslandığından istenilenden 0.3 idi, venlafaksin için orgazmda 0.6 ve venlafaksin penetrasyona ağrısına etkisi açısından 0.9 idi. Seksüel fonksiyon bozukluğu ile ilgili hiçbir kadında yan etki belirtmedi.

Depresyonu olmayan orta yaş, sıcak basması şikayeti olan kadınlarda 8 haftalık düşük doz östradiol veya venlafaksin tedavisinin etkisi plasebo ile kıyaslandığı zaman, seksüel fonksiyonlarda değişiklik yapmadığı izlenmiştir. Östradiol cinsel istekte çok az artışa neden olduğu ve venlafaksinde ise orgazm ve ağrının azaldığı gözlemlendi.

Depresyonu olan ve serotonerjik ilaç kullanan popülasyonda venlafaksinle özellikle seksüel fonksiyonlarda azalma, libido, cinsel tatmin ve orgazmda azalma izlenmiştir. Selektif noradrenalin reuptake inhibitörleri ile olan seksüel disfonksiyonu doza bağımlı görünmektedir, depresyon için önerilen doz sıcak basmaları için önerilen dozdan daha yüksek olarak önerilmektedir. Depresyonu olmayan popülasyonda venlafaksinle yapılan çalışmalara göre, seksüel fonksiyonlarda değişme olmadığını göstermektedir.

### Çeviri

**Yrd. Doç. Dr. Savaş Karakuş, Yrd. Doç. Dr. Çağlar Yıldız**  
**Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD**

## Tip 2 diyabetli kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun değerlendirilmesi

Vafaeimanesh J, Raei M, Hosseinzadeh F, et al.

Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Mar-Apr 2014

Dünya genelinde 246 milyon kişinin diyabetli olduğu ve bu sayının 2025'te 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabetli hastalarda hiperglisemi kısa ve uzun dönemde birçok komplikasyona neden olmakta, bu komplikasyonlar arasında hem erkeklerde hem de kadınlarda görülen ve çoğunlukla göz ardı edilen cinsel problemler önemli bir yer tutmaktadır. Diyabetli erkek hastalarda cinsel işlev bozukluğu daha yüksek oranda (%20-85) görülürken kadınlarda bu oranın daha düşük olduğu bildirilmektedir (%20-80). Diyabetli kadınlarda isteksizlik, tatmin olamama, orgazm, lubrikasyon ve uyarılma bozuklukları gibi cinsel problemlerle sık karşılaşmaktadır. Bu çalışma diyabetli kadınlarda cinsel işlev bozukluğu yaygınlığı ve risk faktörlerini belirlemek için yapılmıştır. Tanımlayıcı-analitik olarak planlanan bu çalışma Mayıs 2012 Şubat 2013 tarihleri arasında bir hastanenin diyabet kliniğine başvuran diyabetli 110 kadınla yapılmıştır. Çalışma grubu cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya iki yıl ya da daha uzun süre zarfında yılda 2 veya 3 kez HbA1c düzeyi ölçülen, 30 yaş ve üzeri, 5 yıl ve daha fazla süredir diyabet öyküsü olan ve evli bireyler dahil edilmiştir. Mastektomililer, total histerektomililer, gebeler, diyabet tanısı almadan önce psikiyatrik hastalık tanısı alanlar ve eşinde cinsel disfonksiyon olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Veriler Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI; Female Sexual Function Index) ve klinik parametreler (diyabetin süresi, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, insülin direnci, kolesterol, kan basıncı ve metabolik sendrom kriterleri) kullanılarak toplanmıştır. FSFI'den en yüksek 36, en düşük 2 puan alınabilmekte ve 26 puan altında alan bireyler cinsel işlev bozukluğuna sahip olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmada kadınların %53.6'sının (59) cinsel işlev bozukluğuna sahip olduğu görülmüştür. Cinsel işlev bozukluğu olan hastalar ve cinsel işlev bozukluğu olmayan bireylerin yaş ortalaması sırasıyla  $48.22 \pm 6.61$ ,  $48.14 \pm 5.37$  olup iki grup arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır ( $P=0.94$ ). Benzer şekilde iki grup arasında ortalama diyabet süresi, açlık kan şekeri, HbA1c seviyesi, insülin direnci, bel çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Hipertansiyon geçmişi, koroner arter hastalığı ve egzersiz düzeyleriyle cinsel işlev bozukluğu arasında önemli bir ilişki olmamasına rağmen albüminüri ve cinsel işlev bozukluğu arasında önemli derecede anlamlı ilişki saptanmıştır ( $P=0.001$ ). Mikroalbuminüri bulunan hastaların %39'unda, makroalbuminüri olanların ise %16.9'unda cinsel işlev bozukluğu olduğu görülmüştür. Retinopati ve cinsel işlev bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki ( $P=0.007$ ) bulunurken, diyabetik nöropati ve cinsel işlev bozukluğu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $P=0.79$ ).

Sonuç olarak çalışmada cinsel işlev bozukluğunun klinisyenler tarafından değerlendirilmesi gereken diyabetin yaygın komplikasyonları arasında olduğu ve özellikle nefropati ya da retinopatili hastaların cinsel işlev bozukluğu açısından yakından takip edilmeleri gerektiği vurgulanmıştır.

### Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Havva Sert<sup>1</sup>, Arş. Gör. Ahmet Seven<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik EABD

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, İç Hastalıkları Hemşireliği AD

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Erkek İnfertilitesi", "Prostat hastalıkları" ve "Erkek Genital Sistemi Sorunları" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.04.2014-15.06.2014 tarihleri arasında PubMed ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Derneği sekreterliğine yayın künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Acer T, Hiçsönmez A. The separation of the epididymis and the abnormal attachment of the gubernaculum cause undescendence in the rat testes. *Pediatr Surg Int.* 2014 Sep 14. [Epub ahead of print]
2. Akin M, Erginel B, Bilici S, Gedik S, Yıldız A, Karadağ CA, Sever N, Dokucu AI. Crossed testicular ectopia: Report of six cases. *Afr J Paediatr Surg.* 2014 Jul-Sep;11(3):269-72.
3. Alacacioglu A, Ulger E, Varol U, Yavuzsen T, Akyol M, Yildiz Y, Yildiz I, Bayoglu V, Dirican A, Demir L, Salman T, Kucukzeybek Y, Alacacioglu I, Can H, Tarhan MO. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life in testicular cancer survivors. *Med Oncol.* 2014 Jul;31(7):43.
4. Alp BF, Uguz S, Malkoc E, Ates F, Dursun F, Okcelik S, Kocoglu H, Karademir AK. Does circumcision have a relationship with ejaculation time? Premature ejaculation evaluated using new diagnostic tools. *Int J Impot Res.* 2014 Jul-Aug;26(4):121-3.
5. Aribas A, Kayrak M, Uluçan S, Keser A, Demir K, Alibasic H, Akilli H, Solak Y, Avci A, Turan Y, Kaya Z, Katlandur H, Kanbay M. The relationship between uric acid and erectile dysfunction in hypertensive subjects. *Blood Press.* 2014 Jul 16:1-7. [
6. Arslan M, Oztürk A, Goger YE, Aslan E, Kilinc M. Primary results of transurethral prostate ethanol injection. *Int Urol Nephrol.* 2014 Sep;46(9):1709-13
7. Atilgan D, Parlaktas B, Uluocak N, Gençten Y, Erdemir F, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Aslan H. Pomegranate (*Punica granatum*) juice reduces oxidative injury and improves sperm concentration in a rat model of testicular torsion-detorsion. *Exp Ther Med.* 2014 Aug;8(2):478-482.
8. Bozkurt M, Gocmez C, Soylemez H, Daggulli M, Em S, Yildiz M, Atar M, Bozkurt Y, Ozbey I. Association between neuropathic pain, pregabalin treatment, and erectiledysfunction. *J Sex Med.* 2014 Jul;11(7):1816-22.
9. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, Corona G, Onat A, Maggio M, Bouchard C, Tong PC, Chen RY, Akishita M, Gietema JA, Gannagé-Yared MH, Undén AL, Hautanen A, Goncharov NP, Kumanov P, Chubb SA, Almeida OP, Wittchen HU, Klotsche J, Wal-laschofski H, Völzke H, Kauhanen J, Salonen JT, Ferrucci L, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014 Jul 14;9(7):e100409. doi: 10.1371/journal.pone.0100409. eCollection 2014.
10. Bulut S, Ozden C, Aktas BK, Deren T, Taçci S, Gokkaya CS, Baykam MM, Memis A. Effects of Medical Therapy or Surgery on Prostatic and Bladder Resistive Indices in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Int.* 2014 Aug 14.
11. Cayan S, Serefoğlu EC. Advances in treating premature ejaculation. *F1000Prime Rep.* 2014 Jul 8;6:55. doi: 10.12703/P6-55.
12. Colak H, Sert I, Kurtulmus Y, Karaca C, Toz H, Kursat S. The relation between serum testosterone levels and cardiovascular risk factors in patients with kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014 Sep-Oct;25(5):951-9.
13. Dincer M, Serefoğlu EC. Re: associations between premature ejaculation, lower urinary tract symptoms, and erectile dysfunction in middle-aged Korean policemen. *J Sex Med.* 2014 Aug;11(8):2125. doi: 10.1111/jsm.12604.
14. Ener K, Uçgöl YE, Okulu E, Aldemir M, İşik E, Kayigil O, Ozcan MF. Comparison of arterial blood supply to the testicles in the preoperative and early postoperative period in patients undergoing subinguinal varicolectomy. *Scand J Urol.* 2014 Sep 8:1-5. [Epub ahead of print]
15. Erdemir F, Firat F, Markoc F, Atilgan D, Parlaktas BS, Kuyucu YE, Gençten Y. The effect of pentoxifylline on penile cavernosal tissues in ischemic priapism-induced rat model. *Int Urol Nephrol.* 2014 Oct;46(10):1961-7.
16. Erdogan S, Acikalin A, Zeren H, Gonlusen G, Zorludemir S, Izol V. Well-differentiated papillary mesothelioma of the tunica vaginalis: a case study and review of the literature. *Korean J Pathol.* 2014 Jun;48(3):225-8
17. Erginel B, Vural S, Akin M, Karadağ CA, Sever N, Yıldız A, Tanik C, Demir AA, Yanar O, Dokucu AI. Wilms' tumor: a 24-year retrospective study from a single center. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Aug;31(5):409-14
18. Erkekoglu P, Arnaud J, Rachidi W, Kocer-Gumusel B, Favier A, Hincal F. The effects of di(2-ethylhexyl) phthalate and/or selenium on trace element levels in different organs of rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2014 Aug 19. pii: S0946-672X(14)00156-4.
19. Gonca S, Gün I, Ovyolu A, Silfeler D, Sofuoğlu K, Ozdamar O, Yilmaz A, Tunalı G. Effect of lower than expected number of oocyte on the IVF results after oocyte-pickup. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Jul 15;7(7):1853-9.
20. Gudeloglu A, Brahmhatt JV, Parekattil SJ. Medical management of male infertility in the absence of a specific etiology. *Semin Reprod Med.* 2014 Jul;32(4):313-8.
21. Gungor-Ordueri NE, Mruk DD, Wan HT, Wong EW, Celik-Ozenci C, Lie PP, Cheng CY. New insights into FAK function and regulation during spermatogenesis. *Histol Histopathol.* 2014 Aug;29(8):977-89.
22. Kabay S, Ozden H, Guven G, Burukoglu D, Ustuner MC, Topal F, Gunes HV, Ustuner D, Ozbayer C. Protective effects of the nuclear factor kappa B inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate on experimental testicular torsion and detorsion injury. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014 Aug;18(4):321-6.
23. Kara O, Yazici M. Is the double dose alpha-blocker treatment superior than the single dose in the management of patients suffering from acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia? *Urol J.* 2014 Jul 8;11(3):1673-7.
24. Karaca N, Yilmaz R, Kanten GE, Kervancioglu E, Solakoglu S, Kervancioglu ME. First successful pregnancy in a globozoospermic patient having homozygous mutation in SPATA16. *Fertil Steril.* 2014 Jul;102(1):103-7.
25. Karaguzel E, Kadihasanoglu M, Kutlu O. Mechanisms of testicular torsion and potential protective agents. *Nat Rev Urol.* 2014 Jul;11(7):391-9.
26. Kaya K, Ciftci O, Cetin A, Doğan H, Başak N. Hesperidin protects testicular and spermatological damages induced by cisplatin in rats. *Andrologia.* 2014 Sep 13. doi: 10.1111/and.12332.

27. Kirecci SL, Simsek A, Gurbuz ZG, Mimaroglu S, Yuksel A, Vural P, Degirmencioglu S. Relationship between plasma melatonin levels and the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors treatment on premature ejaculation. *Int J Urol.* 2014 Sep;21(9):917-20.
28. Kirecci SL, Simsek A, Gurbuz ZG, Mimaroglu S, Yuksel A, Vural P, Degirmencioglu S. Response to Editorial Comments to Relationship between plasma melatonin levels and the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors treatment on premature ejaculation. *Int J Urol.* 2014 Sep;21(9):921-2.
29. Manav AN, Kazan E, Ertek MŞ, Amasyalı AS, Culhacı N, Erol H. A rare cause of testicular metastasis: upper tract urothelial carcinoma. *Case Rep Urol.* 2014;2014:759858. doi: 10.1155/2014/759858. Epub 2014 Jul 13.
30. Mustafa M, Horuz R, Celik M, Kucukcan A. Is there an association between serum prostate-specific antigen values and serumtestosterone levels in healthy men? *Korean J Urol.* 2014 Jul;55(7):465-8.
31. Orhan H. Extrahepatic Targets and Cellular Reactivity of Drug Metabolites. *Curr Med Chem.* 2014 Aug 26. [Epub ahead of print]
32. Otunctemur A, Ozbek E, Besiroglu H, Dursun M, Sahin S, Koklu I, Erkok M, Danis E, Bozkurt M, Gurbuz A. Is the presence of varicocele associated with static and dynamic components of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms in elderly men? *Int J Urol.* 2014 Jul 23.
33. Ozturk U, Yesil S, Goktug HN, Gucuk A, Tuygun C, Sener NC, Nalbant I, Imamoglu MA. Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. *Ir J Med Sci.* 2014 Sep;183(3):449-53.
34. Polat M, Boynukalin FK, Yarali I, Erdođan BD, Bozdađ G, Yarali H. Transient intrauterine fluid accumulation not due to hydrosalpinx or any identifiable pelvic pathology is not detrimental to IVF outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Sep;290(3):569-73.
35. Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF, Grissom EM, Mandava SH, Sikka SC, Dohanich GP, Hellstrom WJ. Effect of botulinum-A toxin injection into bulbospongiosus muscle on ejaculation latency in male rats. *J Sex Med.* 2014 Jul;11(7):1657-63.
36. Simsek A, Ozbek E, Oncu M. Effect of tadalafil and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor statin on the haemodynamics of cavernous and brachial arteries. *Andrologia.* 2014 Sep;46(7):808-13.
37. Tas M, Dasdag S, Akdag MZ, Cirit U, Yegin K, Seker U, Ozmen MF, Eren LB. Long-term effects of 900MHz radiofrequency radiation emitted from mobile phone on testicular tissue and epididymal semen quality. *Electromagn Biol Med.* 2014 Sep;33(3):216-22.
38. Turunc T, Kuzgunbay B. Re: Sabbaghian et al.: Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter syndrome (*Urology* 2014;83:107-110). *Urology.* 2014 Aug;84(2):492.
39. Tutoglu A, Boyaci A, Koca I, Celen E, Korkmaz N. Quality of life, depression, and sexual dysfunction in spouses of female patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014 Aug;34(8):1079-84.
40. Türk E, Memetoglu ME, Edirne Y, Karaca F, Saday C, Güven A. Inguinal herniotomy with the Mitchell-Banks' technique is safe in older children. *J Pediatr Surg.* 2014 Jul;49(7):1159-60.
41. Urman B, Oktem O. Food and drug supplements to improve fertility outcomes. *Semin Reprod Med.* 2014 Jul;32(4):245-52.
42. Uzun B, Atli O, Perk B, Burukoglu D, Ilgin S. Evaluation of the reproductive toxicity of naproxen sodium and meloxicam in male rats. *Hum Exp Toxicol.* 2014 Jul 16. pii: 0960327114542886. [Epub ahead of print]
43. Yener M, Askin A, Soyupek F, Akpınar A, Demirdas A, Sonmez S, Soyupek S. The evaluation of anxiety and depression status in spouses of sexually active reproductive women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul 17. [Epub ahead of print]
44. Yildirim ME, Koc A, Kaygusuz IC, Badem H, Karatas OF, Cimentepe E, Unal D. The Association between Serum Follicle-Stimulating Hormone Levels and the Success of Microdissection Testicular Sperm Extraction in Patients with Azoospermia. *Urol J.* 2014 Sep 6;11(4):1825-8.

8-12 Ekim 2014 Sao Paulo, Brezilya	16th World Meeting on Sexual Medicine	www.issm.inf
9-11 Ekim 2011 Glasgow, İskoçya	22nd Meeting of the EAU Section of Urological Research (ESUR)	www.uroweb.org
10-12 Ekim 2014 Krakow, Polonya	EAU 14th Central European Meeting (CEM)	www.uroweb.org
16-17 Ekim 2014 Barselona, İspanya	8th European Congress of Andrology	www.uroweb.org
16-19 Ekim 2014 Antalya, Türkiye	23. Ulusal Üroloji Kongresi	www.uroweb.org
18-22 Ekim 2014 Honolulu, ABD	70th Annual Meeting of the ASRM	http://www.asrm.org/ASRM2014
22-24 Ekim 2014 Brno, Çek Cumhuriyeti	National congress of the Czech Urological Society	www.uroweb.org
22-25 Ekim 2014 Brisbane, Avustralya	13th AOFS Conference	http://www.aofs-asia.org/
24-26 Ekim 2014 Belgrad, Sırbistan	10th South Eastern European Meeting (SEEM)	www.uroweb.org
29-31 Ekim 2014 Buenos Aires, Arjantin	Annual Meeting Argentine Urology Society (SAU)	www.uroweb.org
30 Ekim-2 Kasım 2014 Albuferia, Portekiz	National Congress of the Portuguese Association of Urology	www.uroweb.org
30 Ekim-1 Kasım 2014 Tunus, Tunus	National congress of the Tunisian Urological Society	www.uroweb.org
3-6 Kasım 2014 Londra, İngiltere	8th Annual Masterclass of Genito-Urethral Reconstructive Surgery	www.uroweb.org
3-4 Kasım 2014 Londra, İngiltere	BSUG Annual Scientific Update in Urogynaecology	www.uroweb.org
6-8 Kasım 2014 Portorz, Slovenya	National congress of the Slovenian Association of Urology	www.uroweb.org
6-9 Kasım 2014 Antalya, Türkiye	6th Biannual Meeting of the Turkish Society of Reproductive Medicine	http://2014.tsrn.org.tr/en/
13-16 Kasım 2014 Seul, Kore	66th KUA Annual Meeting	www.uroweb.org
13-15 Kasım 2014 Cagliari, İtalya	XI Congress of the National Society Italy of Andrology and Sexual Medicine	www.fasiweb.com
14-15 Kasım 2014 Dubai, BAE	3rd Emirates Urological Society Conference Dubai United Arab Emirates	www.uroweb.org
14-16 Kasım 2014 Scottsdale, ABD	ISSWSH 2014 Fall Course	www.isswsh.org
19-22 Kasım 2014 Paris, Fransa	108th Annual Congress Association Francaise d'Urologie (AFU)	www.uroweb.org
20-23 Kasım 2014 Miami, ABD	20th Annual Fall Scientific Meeting of the SMSNA	www.smsna.org